COMISSÃO EUROPEIA
DIRECÇÃO-GERAL DAS EMPRESAS E INDÚSTRIA

Bens de consumo
Produtos Farmacêuticos

Bruxelas, 03 de Fevereiro de 2010
ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374

EudraLex

Normas que Regulam os Medicamentos na União Europeia

Volume 4

Boas Práticas de Fabrico

Medicamentos de Uso Humano e Veterinário

Parte II: Requisitos Básicos para Substâncias Activas Utilizadas como Matérias-Primas

Historial do Documento	
Foi efectuada uma alteração à Parte II do Manual de BPF, a fim de incorporar princípios de Gestão dos Riscos de Qualidade, em harmonia com a Guideline ICH Q9 sobre Gestão dos Riscos de Qualidade. As alterações correspondem a modificações similares introduzidas na Parte I Capítulo 1 do Manual e publicadas em Fevereiro de 2008. É introduzida uma nova secção sobre Gestão dos Riscos de Qualidade como secção 2.19, sendo alterada a numeração das restantes secções do Capítulo 2. É feita uma alteração menor à secção 2.21. Sem outras alterações.	Setembro de 2007
Consulta pública	Abril de 2008 até Outubro de 2008
Adopção pela Comissão Europeia	31 de Janeiro de 2010
Prazo para implementação	31 de Julho de 2010

Índice

1 Introdução
1.1 Objectivo
1.2 Aplicabilidade Regulamentar
1.3 Âmbito

2 Gestão da Qualidade
2.1 Princípios
2.2 Gestão dos Riscos de Qualidade
2.3 Responsabilidades da(s) Unidade(s) da Qualidade
2.4 Responsabilidade pelas Actividades de Produção
2.5 Auditorias Internas (Auto-Inspecção)
2.6 Revisão da Qualidade dos Produtos

3 Pessoal
3.1 Qualificações do Pessoal
3.2 Higiene do Pessoal
3.3 Consultores

4 Edifícios e Instalações
4.1 Concepção e Construção
4.2 Serviços de Abastecimento
4.3 Água
4.4 Confinamento
4.5 Iluminação
4.6 Esgotos e Resíduos
4.7 Saneamento e Manutenção

5 Equipamento de Processo
5.1 Concepção e Construção
5.2 Manutenção e Limpeza do Equipamento
5.3 Calibração
5.4 Sistemas Computorizados

6 Documentação e Registos
6.1 Sistema de Documentação e Especificações
6.2 Registo de Limpeza e Utilização do Equipamento
6.3 Registos de Matérias-Primas, Intermediários e Materiais de Embalagem e Rotulagem de APIs
6.4 Instruções de Produção Aprovadas (Registos de Produção e Controlos)
6.5 Registos da Produção de Lotes (Registos de Produção e Controlos dos Lotes)
6.6 Registos dos Controlos Laboratoriais
6.7 Revisão dos Registos de Produção de Lotes

7 Gestão de Materiais
7.1 Controlos Gerais
7.2 Recepção e Quarentena

7.3 Amostragem e Teste dos Materiais de Produção Recebidos
7.4 Armazenagem
7.5 Reavaliação

8 Produção e Controlos em Processo
8.1 Operações de Produção
8.2 Prazos
8.3 Amostragem e Controlos em Processo
8.4 Mistura de Lotes de Intermediários ou APIs
8.5 Controlo da Contaminação

9 Acondicionamento e Rotulagem Identificativa de APIs e Intermediários
9.1 Generalidades
9.2 Materiais de Embalagem
9.3 Emissão e Controlo de Rótulos
9.4 Operações de Embalagem e Rotulagem

10 Armazenagem e Distribuição
10.1 Procedimentos de Armazenagem
10.2 Procedimentos de Distribuição

11 Controlos Laboratoriais
11.1 Controlos Gerais
11.2 Teste de Intermediários e APIs
11.3 Validação de Procedimentos Analíticos
11.4 Certificados de Análise
11.5 Controlo da Estabilidade de APIs
11.6 Datas de Validade e de Reanálise
11.7 Amostras de Reserve/Retenção

12 Validação
12.1 Política de Validação
12.2 Documentação de Validação
12.3 Qualificação
12.4 Abordagem à Validação do Processo
12.5 Programa de Validação do Processo
12.6 Revisão Periódica de Sistemas Validados
12.7 Validação da Limpeza
12.8 Validação de Métodos Analíticos

13 Controlo das Alterações

14 Rejeição e Reutilização de Materiais
14.1 Rejeição
14.2 Reprocessamento
14.3 Reformulação
14.4 Recuperação de Materiais e Solventes
14.5 Devoluções

15 Reclamações e Retiradas do Mercado

16 Fabricantes Contratados (incluindo Laboratórios)

17 Agentes, Intermediários, Distribuidores, Reembaladores e Re-rotuladores
17.1 Aplicabilidade
17.2 Rastreabilidade de APIs e Intermediários Distribuídos
17.3 Gestão da Qualidade
17.4 Reembalagem, Re-rotulagem e Posse de APIs e Intermediários
17.5 Estabilidade
17.6 Transferência da Informação
17.7 Tratamento de Reclamações e Retiradas do Mercado
17.8 Tratamento de devoluções

18 Orientação Específica sobre APIs Fabricados por Cultura de Células/ Fermentação
18.1 Generalidades
18.2 Manutenção de Bancos de Células e Registos
18.3 Cultura de Células/Fermentação
18.4 Colheita, Isolamento e Purificação
18.5 Passos de Remoção/Inactivação Viral

19 APIs para Utilização em Ensaios Clínicos
19.1 Generalidades
19.2 Qualidade
19.3 Equipamento e Instalações
19.4 Controlo das Matérias-Primas
19.5 Produção
19.6 Validação
19.7 Alterações
19.8 Controlos Laboratoriais
19.9 Documentação

20 Glossário

1 Introdução

Esta directriz foi publicada em Novembro de 2000 como Anexo 18 ao Manual de BPF, reflectindo o acordo da UE relativamente à ICH Q7A e tem sido utilizada numa base voluntária por fabricantes e inspecções de BPF. O Artigo 46º (f) da Directiva 2001/83/CE e o Artigo 50º (f) da Directiva 2001/82/CE, alteradas pelas Directivas 2004/27/CE e 2004/28/CE respectivamente, impõem novas obrigações aos titulares de autorizações de fabrico, nomeadamente o emprego de substâncias activas fabricadas em conformidade com Boas Práticas de Fabrico para materiais de base. As directivas especificam que os princípios de Boas Práticas de Fabrico para substâncias activas devem ser adoptados como directrizes pormenorizadas. Os Estados-Membros acordaram que o texto do anterior Anexo 18 deverá constituir a base de tais directrizes para elaboração da Parte II do Manual de BPF.

1.1 Objectivo

As presentes directrizes visam prestar orientação sobre Boas Práticas de Fabrico (BPF) relativamente ao fabrico de substâncias activas segundo um sistema adequado de controlo da qualidade. Pretendem ainda contribuir para assegurar que as substâncias activas satisfazem os requisitos de qualidade e pureza que alegam ou declaram possuir.

Nas presentes directrizes "fabrico" inclui todas as operações de recepção de materiais, produção, embalagem reembalagem, rotulagem, re-rotulagem, controlo de qualidade, libertação, armazenagem e distribuição de substâncias activas e respectivos controlos. O verbo "dever" indica recomendações que se prevêem sejam aplicadas, salvo quando comprovadamente inaplicáveis, modificadas em quaisquer anexos relevantes do Manual de BPF ou substituídas por uma alternativa que demonstre permitir um nível de garantia de qualidade, pelo menos equivalente.

O Manual de BPF não cobre aspectos de segurança referentes ao pessoal envolvido no fabrico, nem a protecção ambiental. Tais controlos constituem responsabilidades intrínsecas do fabricante, sendo reguladas por outras secções da legislação.

Estas directrizes não pretendem definir requisitos de registo nem modificar requisitos farmacopeicos e não afectam a capacidade da autoridade responsável competente de estipular requisitos de registo específicos relativamente a substâncias activas, no contexto de autorizações de introdução no mercado/fabrico. Todas as obrigações constantes de documentos de registo devem ser cumpridas.

1.2 Âmbito

As presentes directrizes são aplicáveis ao fabrico de substâncias activas para medicamentos de uso humano e veterinário. São aplicáveis ao fabrico de substâncias activas estéreis apenas até ao ponto imediatamente anterior à esterilização destas. Embora a esterilização e processamento asséptico de substâncias activas estéreis não estejam abrangidos, os mesmos devem ser efectuados em conformidade com os princípios e normas de BPF previstos na Directiva 2003/94/CE e interpretados no Manual de BPF, incluindo o seu Anexo 1.

No caso de ectoparasiticidas para uso veterinários, podem ser utilizadas outras normas que assegurem a correcta qualidade dos materiais.

As presentes directrizes excluem sangue total e plasma, uma vez que a Directiva 2002/98/CE e os requisitos técnicos que a consubstanciam prevêem requisitos detalhados para a colheita e análise de sangue; inclui, porém, substâncias activas produzidas a partir de sangue ou plasma como matérias-primas. Por último, estas directrizes não são

aplicáveis a medicamentos embalados a granel. Aplicam-se a todas as restantes matérias-primas, sob reserva de quaisquer derrogações descritas nos anexos ao Manual de BPF, nomeadamente os Anexos 2 a 7 que contêm orientações adicionais para certos tipos de substância activa. Os anexos serão pois objecto de revisão, mas entretanto e até conclusão da mesma, os fabricantes podem continuar a utilizar a Parte I dos requisitos básicos e os anexos relevantes em relação aos produtos abrangidos pelos mesmos ou aplicar desde já a Parte II.

A Secção 19 contém orientações que apenas se aplicam ao fabrico de substâncias activas utilizadas na produção de medicamentos experimentais; convém referir que a sua aplicação neste caso, embora recomendada, não é exigida pela legislação comunitária.

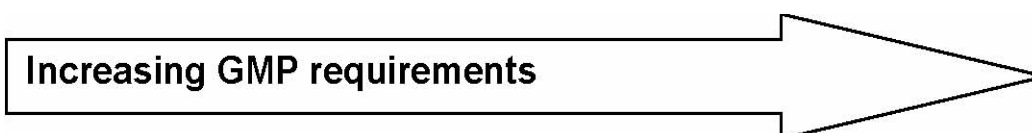
O “Material de Base de uma Substância Activa” é uma matéria-prima, intermediário ou substância activa utilizados na produção de uma substância activa e incorporados na estrutura da mesma como fragmento estrutural significativo. O Material de Base de uma Substância Activa pode ser um artigo comercializado, um material adquirido a um ou vários fornecedores, ao abrigo de um contrato ou acordo comerciais, ou produzido internamente. Em geral, os Materiais de Base de uma Substância Activa possuem propriedades e estruturas químicas definidas.

O fabricante deve indicar e documentar a justificação do ponto em que tem início a produção da substância activa. Tratando-se de processos sintéticos, este é definido como o ponto em que os “Materiais de Base de uma Substância Activa "são introduzidos no processo. Para outros processos (ex. fermentação, extracção, purificação, etc.), tal fundamentação deve ser estabelecida casuisticamente. O Quadro 1 ilustra o ponto em que o Material de Base de uma Substância Activa é normalmente introduzido no processo. A partir deste ponto, devem ser aplicadas ao fabrico destes intermediários e/ou substâncias activas BPF apropriadas, tal como definido nas presentes directrizes. Tais BPF incluem a validação dos passos críticos do processo que afectam a qualidade da substância activa. Contudo, convém salientar que o facto de um fabricante decidir validar um passo do processo não define necessariamente esse passo como sendo crítico. Em princípio, as orientações deste documento aplicam-se aos passos ilustrados a cinzento no Quadro 1. Isto não significa que todos os passos tenham de ser executados. O rigor das BPF no fabrico de uma substância activa deve aumentar à medida que o processo avança das etapas iniciais para as finais de purificação e acondicionamento. O processamento físico de substâncias activas, como granulação, revestimento ou manipulação física das dimensões de partículas (ex. trituração, micronização) deve ser conduzido pelo menos segundo os padrões previstos neste documento. Estas directrizes não se aplicam aos passos que antecedem a introdução inicial do "Material de Basede uma Substância Activa" específico.

Nestas directrizes, o termo Ingrediente Farmacêutico Activo (API) é utilizado repetidamente, devendo ser considerado intermutável com o termo “Substância Activa”. O glossário da secção 20 deve somente ser aplicado no contexto da Parte II. Alguns destes termos encontram-se já definidos na Parte I do Manual de BPF, sendo portanto apenas aplicáveis no contexto desta última.

Quadro 1: Aplicação do presente Manual ao Fabrico de APIs

Tipo de Fabrico	Aplicação do Manual a passos (indicados a cinzento) utilizados neste tipo de fabrico				
Fabrico Químico	Produção do Material de Base do API	Introdução do Material de Base do API no processo	Produção de Intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
API de origem animal	Colheita de órgão, fluido ou tecido	Corte, Mistura e/ou processamento inicial	Introdução do Material de Base do API no processo	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
API de origem vegetal	Colheita de plantas	Corte e extracção inicial	Introdução do Material de Base do API no processo	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Extractos herbais utilizados como API	Colheita de plantas	Corte e extracção inicial		Extracção adicional	Processamento físico e acondicionamento
API composto por plantas fragmentadas ou pulverizadas	Colheita de plantas e/ou cultivo e cultura	Corte/ fragmentação			Processamento físico e acondicionamento
Biotecnologia: fermentação/ cultura celular	Criação de banco de células mãe e banco de células de trabalho	Manutenção do banco de células de trabalho	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Fermentação "clássica" Para produzir um API	Criação de banco de células	Manutenção do banco de células	Introdução das células na fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento

Requisitos de BPF crescentes

2 Gestão da qualidade
2.1 Princípios

2.10 A qualidade é uma responsabilidade de todos os intervenientes no fabrico.

2.11 Cada fabricante deve estabelecer, documentar e implementar um sistema eficaz de gestão da qualidade, que envolva a participação activa da direcção e do pessoal de fabrico relevante.

2.12 O sistema de gestão da qualidade deve englobar a estrutura organizacional, procedimentos, processos e recursos, bem como as operações necessárias para assegurar que o API corresponde às especificações de qualidade e pureza pretendidas. Todas as operações relacionadas com a qualidade devem ser definidas e documentadas.

2.13 Devem existir uma ou várias unidades da qualidade independentes da produção e com responsabilidades de garantia (GQ) e controlo da qualidade (CQ). Estas podem assumir a forma de unidades de GQ e CQ distintas, indivíduo ou grupo, em função das dimensões e estrutura da organização.

2.14 As pessoas autorizadas a libertar intermediários e APIs devem ser especificadas.

2.15 Todas as operações relacionadas com a qualidade devem ser registadas aquando da sua execução.

2.16 Qualquer desvio dos procedimentos estabelecidos deve ser documentado e explicado. Os desvios críticos devem ser investigados e a investigação e respectivas conclusões documentadas.

2.17 Não devem ser libertados ou utilizados quaisquer materiais antes da conclusão satisfatória da sua avaliação pela(s) unidade(s) da qualidade, excepto se existirem sistemas apropriados para permitir tal utilização (ex. libertação sob quarentena, como descrito na Secção 10.20 ou uso de matérias-primas ou produtos intermédios pendentes da conclusão da avaliação).

2.18 Devem existir procedimentos para notificação atempada à direcção de inspecções regulamentares, falhas graves em termos de BPF, deficiências de produtos e acções relacionadas (ex. reclamações respeitantes à qualidade, retiradas do mercado, acções regulamentares, etc.)

2.19 Para atingir o objectivo da qualidade de forma fiável, deve existir um sistema de qualidade abrangente e correctamente implementado, que incluas Boas Práticas de Fabrico, Controlo de Qualidade e Gestão dos Riscos de Qualidade.

2.2 Gestão dos Riscos de Qualidade

2.20 A gestão dos riscos de qualidade é um processo sistemático de avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos da substância activa em termos de qualidade, que pode ser aplicado proactiva e retrospectivamente.

2.21 O sistema de gestão dos riscos de qualidade deve garantir que:

- a avaliação do risco de qualidade se baseia em conhecimentos científicos,

experiência do processo e, em última análise, tem em vista a protecção do doente mediante a comunicação com o utilizador da substância activa

- o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão dos riscos de qualidade é proporcional ao nível de risco

A(s) unidade(s) da qualidade devem ser envolvidas em todos os assuntos relacionados com a qualidade

O Anexo 20, entre outros, contém exemplos dos processos e aplicações da gestão dos riscos de qualidade.

2.3 Responsabilidades da(s) Unidade(s) da Qualidade

2.30 A(s) unidade(s) da qualidade devem ser envolvidas em todos os assuntos relacionados com a qualidade.

2.31 A(s) unidade(s) da qualidade devem rever e aprovar todos os documentos relacionados com a qualidade.

2.32 As principais responsabilidades da(s) unidade(s) de qualidade independentes não devem ser delegadas. Estas devem ser descritas por escrito e incluir, embora sem limitações:

1. Libertação ou rejeição de todos os APIs. Libertação ou rejeição de intermediários para utilização fora do controlo da empresa fabricante;
2. Implementação de um sistema de libertação ou rejeição de matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e rotulagem;
3. Revisão de registos da produção de lotes e controlo laboratorial de passos críticos do processo, antes da libertação do API para distribuição;
4. Garantia de investigação e resolução dos desvios críticos;
5. Aprovação de todas as especificações e instruções de produção principais;
6. Aprovação de todos os procedimentos que afectam a qualidade de intermediários ou APIs;
7. Garantia de execução de auditorias internas (auto-inspecções);
8. Aprovação de fabricantes contratados de intermediários e APIs;
9. Aprovação de alterações com impacto potencial na qualidade dos intermediários ou APIs;
10. Revisão e aprovação de protocolos e relatórios de validação;
11. Garantia de investigação e resolução de reclamações relacionadas com a qualidade;
12. Garantia de utilização de sistemas eficazes para manutenção e calibração de equipamento crítico;
13. Garantia de que os materiais são devidamente testados e os resultados comunicados;
14. Garantia da existência de dados de estabilidade para apoiar datas de

reanálise ou de validade e condições de armazenagem adequadas de APIs e/ou intermediários

15. Execução de revisões da qualidade dos produtos (como definido na Secção 2.5)

2.4 Responsabilidade pelas Actividades de Produção

A responsabilidade pelas actividades de produção deve ser descrita por escrito e incluir, embora sem limitações:

1. Preparação, revisão, aprovação e distribuição de instruções para a produção de intermediários ou APIs, segundo procedimentos escritos;
2. Produção de APIs e, se apropriado, de intermediários, segundo instruções previamente aprovadas;
3. Revisão de todos os registos dos lotes de produção e garantia de que os mesmos são concluídos e assinados;
4. Garantia de comunicação e avaliação de todos os desvios de produção e de investigação dos desvios críticos, bem como de registo das conclusões;
5. Garantia de limpeza e, se apropriado, desinfecção das instalações de produção;
6. Garantia de execução das calibrações necessárias e dos respectivos registos;
7. Garantia de manutenção das instalações e equipamento e conservação dos registos;
8. Garantia de revisão e aprovação dos protocolos e relatórios de validação;
9. Avaliação de alterações propostas no produto, processo ou equipamento;
10. Garantia de qualificação das instalações e equipamento novos e, se apropriado, modificados.

2.5 Auditorias Internas (Auto-Inspecção)

2.50 Devem ser conduzidas auditorias internas, em conformidade com um programa aprovado, a fim de verificar a observância dos princípios de BPF para APIs.

2.51 As conclusões das auditorias e as medidas correctivas devem ser documentadas e levadas ao conhecimento da direcção responsável da empresa. As medidas correctivas acordadas devem ser executadas de forma oportuna e eficiente.

2.6 Revisão da Qualidade dos Produtos

2.60 Devem ser conduzidas revisões regulares da dos APIs, com vista a verificar a consistência do processo. Em geral, tais revisões devem ser conduzidas e documentadas anualmente e incluir no mínimo:

- Uma revisão do controlo crítico em processo e dos resultados dos testes críticos de APIs;

- Uma revisão de todos os lotes não conformes com as especificações definidas;

- Uma revisão de todos os desvios críticos ou não-conformidades e investigações relacionadas;

- Uma revisão de quaisquer alterações introduzidas nos processos ou métodos analíticos;

- Uma revisão dos resultados do programa de controlo de estabilidade;

- Uma revisão de todas as devoluções, reclamações e retiradas relacionadas com a qualidade;

- Uma revisão da adequação das medidas correctivas.

2.61 Os resultados desta revisão devem ser avaliados e ser ponderada a eventual implementação de qualquer medida correctiva ou revalidação. As razões de tal medida correctiva devem ser documentadas, devendo as medidas correctivas acordadas ser efectuadas de forma oportuna e eficiente.

3 Pessoal

3.1 Qualificações do Pessoal

3.10 Deve existir um número adequado de pessoal qualificado, dispondo de habilitações literárias, formação e/ou experiência para executar e supervisionar o fabrico de intermediários e APIs.

3.11 As responsabilidades de todo o pessoal envolvido no fabrico de intermediários e APIs devem ser especificadas por escrito.

3.12 A formação deve ser ministrada regularmente por indivíduos qualificados e abranger, no mínimo, as operações específicas realizadas pelo empregado, bem como as BPF relacionadas com as respectivas funções. Devem ser mantidos registos da formação. A formação deve ser avaliada periodicamente.

3.2 Higiene do Pessoal

3.20 O pessoal deve manter bons hábitos de higiene e de saúde.

3.21 O pessoal deve usar vestuário limpo, adequado para a actividade de fabrico em que está envolvido e esse vestuário deve ser mudado, sempre que apropriado. Quando necessário, deve ser usado equipamento como protecções da cabeça, cara, mãos e braços, a fim de proteger os intermediários e APIs da contaminação.

3.22 O pessoal deve evitar o contacto directo com intermediários ou APIs.

3.23 A possibilidade de fumar, comer, beber, mascar e guardar alimentos deve ser limitada a certas áreas específicas separadas das áreas de fabrico.

3.24 O pessoal que sofra de uma doença infecciosa ou que apresente lesões abertas na superfície exposta do corpo não deve dedicar-se a actividades susceptíveis de comprometer a qualidade dos APIs. Qualquer pessoa em que seja detectada (por exame médico ou observação de controlo) uma doença evidente ou lesão aberta deve ser excluída de actividades em que o seu estado de saúde seja susceptível de afectar adversamente a qualidade dos APIs, até que a situação fique corrigida ou que pessoal médico qualificado determine que a inclusão dessa pessoa não prejudica a segurança ou qualidade dos APIs.

3.3 Consultores

3.30 Os consultores que emitem pareceres sobre o fabrico e controlo de intermediários ou APIs devem possuir educação, formação e experiência ou qualquer combinação das mesmas para prestar aconselhamento sobre o assunto para que são consultados.

3.31 Devem ser mantidos registos indicando o nome, morada, qualificações e tipo de serviço prestado por estes consultores

4 Edifícios e Instalações

4.1 Concepção e Construção

4.10 Os edifícios e instalações utilizados no fabrico de intermediários e APIs devem ser localizados, concebidos e construído com vista a facilitar a limpeza, manutenção e operações, consoante apropriado para o tipo e etapa do fabrico. As instalações devem também ser concebidas para minimizar a contaminação potencial. No caso de terem sido definidas especificações microbiológicas para intermediários e APIs, as instalações devem ainda ser concebidas de modo a limitar a exposição a contaminantes microbiológicos objectáveis, consoante apropriado.

4.11 Os edifícios e instalações devem dispor de espaço para a colocação ordenada de equipamento e materiais, a fim de evitar confusões e contaminação.

4.12 Quando o próprio equipamento (ex. sistemas fechados ou confinados) proporciona uma protecção adequada do material, tal equipamento pode ser colocado no exterior.

4.13 O fluxo de materiais e pessoal através do edifício ou instalações deve ser concebido de modo a evitar confusões e contaminação.

4.14 Devem existir áreas definidas ou outros sistemas de controlo para as seguintes actividades:

- Recepção, identificação, amostragem e quarentena de materiais recebidos, a aguardar libertação ou rejeição;
- Quarentena antes da libertação ou rejeição de intermediários e APIs;
- Amostragem de intermediários e APIs;
- Retenção de materiais rejeitados, antes do seu tratamento posterior (ex.

devolução, reprocessamento ou destruição)

- Armazenagem de materiais libertados;
- Operações de produção;
- Operações de embalagem e rotulagem; e
- Operações laboratoriais.

4.15 Devem existir instalações sanitárias limpas para o pessoal, equipadas com água quente e fria, consoante apropriado, sabão ou detergente, secadores de ar ou toalhas descartáveis. As instalações sanitárias devem ser separadas das áreas de fabrico, mas de fácil acesso. Devem existir instalações adequadas para chuveiro e/ou mudança de roupa, quando apropriado.

4.16 Regra geral, as áreas/operações laboratoriais devem ser separadas das áreas de produção. Algumas áreas laboratoriais, nomeadamente as utilizadas para controlos em processo, podem localizar-se em áreas de produção, desde que as operações do processo de produção não afectem adversamente a precisão das medições laboratoriais e que o laboratório e respectivas operações não afectem adversamente o processo de produção, os produtos intermédios ou APIs.

4.2 Serviços de abastecimento

4.20 Todos os abastecimentos susceptíveis de afectar a qualidade dos produtos (ex. vapor, gases, ar comprimido e aquecimento, ventilação e ar condicionado) devem ser qualificados e devidamente controlados, sendo tomadas medidas adequadas em caso de superação dos limites. Devem estar disponíveis desenhos destes sistemas.

4.21 Devem existir sistemas adequados de ventilação, filtração e exaustão do ar. Estes sistemas devem ser concebidos e construídos de modo a minimizar os riscos de contaminação e contaminação cruzada e incluir equipamento de controlo da pressão do ar, microrganismos (se apropriado), poeiras, humidade e temperatura, consoante indicado para a etapa de fabrico. As áreas em que os APIs estão expostos ao ambiente devem ser objecto de atenção especial.

4.22 Em caso de recirculação de ar para as áreas de produção, devem ser adoptadas medidas apropriadas para controlar os riscos de contaminação e contaminação cruzada.

4.23 As tubagens de instalação permanente devem ser correctamente identificadas por meio de identificação das tubagens individuais, documentação, sistemas de controlo computorizados ou outros meios. A localização das tubagens deve ser de molde a evitar os riscos de contaminação do intermediário ou API.

4.24 Os drenos devem ser de dimensões adequadas e dispor de um interruptor de ar ou outro dispositivo adequado para impedir a dupla sifonagem, quando apropriado.

4.3 Água

4.30 A água utilizada no fabrico de APIs deve ser comprovadamente apropriada ao fim a que se destina.

4.31 Salvo justificação em contrário, a água utilizada nos processos deve, no mínimo, satisfazer as directrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a qualidade da água potável.

4.32 Se a água potável for insuficiente para assegurar a qualidade dos APIs e caso se justifiquem especificações mais rigorosas sobre a qualidade química e/ou microbiológica da água, devem ser definidas especificações apropriadas sobre as características físico-químicas, contagens microbianas totais, organismos objectáveis e/ou endotoxinas.

4.33 Se a água utilizada no processo for tratada pelo fabricante com vista a obter uma qualidade definida, o processo de tratamento deve ser validado e monitorizado com limites de acção apropriados.

4.34 Se o fabricante de um API não estéril pretender ou alegar que o mesmo é adequado para utilização em processamento adicional para produzir um medicamento estéril, a água utilizada nos passos finais de isolamento e purificação deve ser monitorizada e controlada em termos de contagens microbianas totais, organismos objectáveis e endotoxinas.

4.4 Confinamento

4.40 Devem prever-se áreas de produção dedicadas, que podem incluir instalações, equipamento de tratamento do ar e/ou equipamento de processamento, para produção de materiais altamente sensibilizantes, como penicilinas ou cefalosporinas.

4.41 Devem igualmente considerar-se áreas de produção dedicadas sempre que esteja envolvido material de natureza infecciosa ou com actividade farmacológica ou toxicidade elevadas (ex. alguns esteróides ou agentes anti-neoplásicos citotóxicos) salvo se tiverem sido estabelecidos e mantidos procedimentos validados de inactivação e/ou limpeza.

4.42 Devem ser estabelecidas e implementadas medidas adequadas para impedir a contaminação cruzada de pessoal, materiais, etc. entre as várias áreas dedicadas.

4.43 Não devem ser realizadas quaisquer actividades de produção (incluindo pesagem, trituração ou acondicionamento) de materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, como herbicidas e pesticidas, utilizando os edifícios e/ou equipamento usados na produção de APIs. O manuseamento e armazenagem destes materiais não farmacêuticos altamente tóxicos devem ser separados dos APIs.

4.5 Iluminação

4.50 Deve ser assegurada iluminação adequada em todas as áreas para facilitar a limpeza, manutenção e operações correctas.

4.6 Esgotos e Resíduos

4.60 Os esgotos e resíduos (ex. subprodutos sólidos líquidos, ou gasosos de fabrico) existentes e provenientes dos edifícios e zona circundante imediata devem ser eliminados de forma segura, oportuna e higiénica. Os recipientes e/ou tubagens de

resíduos devem estar claramente identificados.

4.7 Saneamento e Manutenção

4.70 Os edifícios afectos ao fabrico de intermediários e APIs devem ser correctamente conservados, reparados e mantidos em boas condições de limpeza.

4.71 Devem ser estabelecidos procedimentos escritos atribuindo a responsabilidade pelo saneamento e descrevendo os horários, métodos, equipamento e materiais a utilizar na limpeza de edifícios e instalações.

4.72 Sempre que necessário, devem igualmente ser estabelecidos procedimentos escritos para uso de rodenticidas, insecticidas, fungicidas, agentes de fumigação e agentes de limpeza e saneamento, a fim de evitar a contaminação de equipamento, matérias-primas, materiais de embalagem/rotulagem, intermediários e APIs.

5 Equipamento de Processo

5.1 Concepção e Construção

5.10 O equipamento utilizado no fabrico de intermediários e APIs deve apresentar uma concepção, dimensões, localização, limpeza, saneamento (quando apropriado) e manutenção adequadas ao fim a que se destina.

5.11 O equipamento deve ser construído de forma a que as superfícies em contacto com matérias-primas, intermediários ou APIs não alterem a qualidade dos mesmos para além das especificações oficiais ou outras que sejam definidas.

5.12 O equipamento de produção apenas deve ser utilizado dentro dos seus limites de funcionamento qualificados.

5.13 O equipamento importante (ex. reactores, contentores de armazenagem) e as linhas de processamento permanentemente instaladas utilizados na produção de um intermediário ou API devem ser correctamente identificados.

5.14 Nenhuma substância relacionada com o funcionamento do equipamento, como lubrificantes, fluidos de aquecimento ou refrigeração, deve entrar em contacto com intermediários ou APIs, a fim de não alterar a qualidade dos mesmos para além das especificações oficiais ou outras que sejam definidas. Todos os desvios desta norma devem ser avaliados, de modo a excluir quaisquer efeitos nocivos sobre a adequação do material ao fim a que se destina. Sempre que possível, devem usar-se lubrificantes e óleos de qualidade alimentar.

5.15 Sempre que apropriado, deve utilizar-se equipamento fechado ou confinado. Quando se utiliza equipamento aberto ou se abre equipamento, devem tomar-se precauções apropriadas para minimizar o risco de contaminação.

5.16 Deve manter-se um conjunto de desenhos actualizados relativamente a equipamento e instalações críticas (ex. instrumentação e sistemas de abastecimento).

5.2 Manutenção e Limpeza do Equipamento

5.20 Devem ser definidos programas e procedimentos (incluindo atribuição de responsabilidade) relativamente à manutenção preventiva do equipamento.

5.21 Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para a limpeza do equipamento e respectiva aprovação para uso no fabrico de intermediários e APIs. Os procedimentos de limpeza devem ser suficientemente detalhados para permitir que os operadores limpem cada tipo de equipamento de uma forma reprodutível e eficiente. Tais procedimentos devem incluir:

- Atribuição da responsabilidade pela limpeza do equipamento;
- Planos de limpeza, incluindo, se apropriado, planos de saneamento;
- Uma descrição completa dos métodos e materiais, incluindo a diluição dos produtos de limpeza utilizados na limpeza do equipamento;
- Quando apropriado, instruções de desmontagem e montagem de cada equipamento, a fim de assegurar uma limpeza correcta;
- Instruções para a remoção ou obliteração da identificação anterior de lotes;
- Instruções para a protecção de equipamento limpo contra a contaminação, antes da sua utilização;
- Inspecção da limpeza do equipamento imediatamente antes da sua utilização, se exequível; e
- Definição do período máximo que pode mediar entre a conclusão de um processamento e a limpeza do equipamento, quando apropriado.

5.22 O equipamento e utensílios devem ser limpos, armazenados e, se apropriado, desinfectados ou esterilizados para evitar a contaminação ou transporte de um material susceptível de alterar a qualidade do intermediário ou API para além das especificações oficiais ou outras que sejam definidas.

5.23 Quando é afecto equipamento à produção contínua ou à produção de lotes sucessivos do mesmo intermediário ou API, esse equipamento deve ser limpo a intervalos apropriado para evitar a acumulação e transporte de contaminantes (ex. agentes de degradação ou níveis objectáveis de microrganismos).

5.24 O equipamento não dedicado deve ser limpo entre a produção de diferentes materiais para evitar a contaminação cruzada.

5.25 Os critérios de aceitação de resíduos e a escolha dos procedimentos e agentes de limpeza devem ser definidos e justificados.

5.26 O equipamento deve ser identificado por meios adequados, no que respeita ao seu conteúdo e ao seu estado de limpeza.

5.3 Calibração

5.30 O equipamento de controlo, pesagem, medição, monitorização e ensaio que seja crítico para assegurar a qualidade de intermediários ou APIs deve ser calibrado de acordo com procedimentos escritos e um programa estabelecido.

5.31 A calibração do equipamento deve ser efectuada por meio de padrões rastreáveis a padrões certificados, se existentes.

5.32 Devem ser mantidos registos destas calibrações.

5.33 O estado da calibração do equipamento crítico deve ser conhecido e

verificável.
5.34 Não devem ser utilizados instrumentos não conformes com os critérios de calibração.

5.35 Os desvios dos padrões de calibração de instrumentos críticos devem ser investigados para determinar se podem afectar a qualidade dos intermediário(s) ou API(s) fabricados com este equipamento, desde a última calibração satisfatória.

5.4 Sistemas Computorizados

5.40 As BPF relacionadas com sistemas computorizados devem ser validadas. A extensão e âmbito da validação dependem da diversidade, complexidade e criticalidade da aplicação computorizada.

5.41 A qualificação das instalações e a qualificação operacional devem demonstrar a adequação do hardware e software para a execução das tarefas pretendidas

5.42 O software comercializado que já foi qualificado não exige o mesmo nível de testes. Se um sistema existente não tiver sido validado aquando da sua instalação, poderá ser efectuada uma validação retrospectiva, caso se disponha de documentação apropriada.

5.43 Os sistemas computorizados devem dispor de controlos suficientes para impedir o acesso não autorizado ou alterações dos dados. Devem existir controlos para evitar omissões nos dados (ex. sistema desligado sem guardar os dados). Deve existir um registo de quaisquer alterações introduzidas nos dados, da entrada anterior e do autor e data da alteração.

5.44 Devem existir procedimentos escritos para a operação e manutenção dos sistemas computorizados.

5.45 Quando são introduzidos manualmente dados críticos, a exactidão da introdução deve ser verificada adicionalmente por um segundo operador ou pelo próprio sistema.

5.46 Os incidentes relacionados com sistemas computorizados susceptíveis de afectar a qualidade de intermediários ou APIs ou a fiabilidade dos registos ou resultados experimentais devem ser registados e investigados.

5.47 As alterações aos sistemas computorizados devem ser efectuadas segundo um procedimento específico e ser formalmente autorizadas, documentadas e testadas. Devem ser mantidos registos de todas as alterações, incluindo modificações e aperfeiçoamentos introduzidos no hardware, software e quaisquer outros componentes críticos do sistema, a fim de demonstrar a validação permanente do sistema.

5.48 Deve estar previsto um sistema de salvaguarda, no caso de avarias ou falhas dos sistemas resultarem na perda permanente de registos. Deve ser estabelecido um meio de garantir a protecção dos dados para todos os sistemas computorizados.

5.49 Os dados podem ser registados por um segundo meio, além do sistema computorizado.

6 Documentação e Registos

6.1 Sistema de Documentação e Especificações

6.10 Todos os documentos relacionados com o fabrico de intermediários ou APIs devem ser preparados, revistos, aprovados e distribuídos segundo procedimentos escritos. Tais documentos podem ser em papel ou em formato electrónico.

6.11 A emissão, revisão, substituição e retirada de todos os documentos devem ser controladas com a manutenção de históricos de revisão.

6.12 Deve ser estabelecido um procedimento para conservação de todos os documentos apropriados (ex. relatórios de historial de desenvolvimento, relatórios de aumento de escala, relatórios de transferência técnica, relatórios de validação de processos, registos de formação, registos de produção, registos de controlo e registos de distribuição). Os períodos de conservação destes documentos devem ser especificados.

6.13 Todos os registos de produção, controlo e distribuição devem ser conservados pelo menos durante 1 ano após a data de expiração do lote. Os registos de APIs com datas de reanálise devem ser conservados pelo menos durante 3 anos após distribuição completa do lote.

6.14 Quando são efectuadas entradas nos registos, estas devem ser feitas de modo indelével em espaços previstos para o efeito, directamente após a realização das actividades, identificando o seu autor. Quaisquer correcções às entradas devem ser datadas e assinadas, mantendo a entrada original legível.

6.15 Durante o período de retenção, devem estar prontamente disponíveis originais ou cópias de registos no estabelecimento em que ocorreram as actividades descritas nos mesmos. São aceitáveis registos que possam ser prontamente recuperados de outro local por meios electrónicos ou outros.

6.16 Podem ser mantidas especificações, instruções, procedimentos e registos como originais ou cópias autênticas, tais como fotocópias, microfilmes, microfichas ou outras reproduções rigorosas dos registos originais. Sempre que sejam utilizadas técnicas de redução como microfilmagem ou registos electrónicos, deve estar prontamente disponível equipamento de recuperação adequado e um meio para produzir uma cópia em papel.

6.17 Devem ser estabelecidas e documentadas especificações referentes a matérias-primas, intermediários, se necessário, APIs e materiais de rotulagem e embalagem. Podem também ser apropriadas especificações para certos materiais, como auxiliares de processo, juntas ou outros utilizados durante a produção de intermediários ou APIs e susceptíveis de afectar criticamente a qualidade. Devem ser estabelecidos e documentados critérios de aceitação para controlos em processo.

6.18 Se forem utilizadas assinaturas electrónicas em documentos, as mesmas devem ser autenticadas e seguras.

6.2 Registo de Limpeza e Utilização de Equipamento

6.20 Os registos de utilização, limpeza, desinfecção e/ou esterilização e manutenção do equipamento principal devem indicar a data, hora (se apropriado), produto e número de lote de cada lote processado no equipamento, bem como a pessoa que efectuou a limpeza e manutenção.

6.21 Se o equipamento for dedicado ao fabrico de um intermediário ou API, não são necessários registos individuais do mesmo, se os lotes do intermediário ou API seguirem uma sequência rastreável. Nos casos em que se utilize equipamento dedicado, os registos de limpeza, manutenção e utilização podem fazer parte do registo do lote ou ser mantidos separadamente.

6.3 Registos de Matérias-primas, Intermediários e Materiais de Embalagem e Rotulagem de APIs

6.30 Devem ser mantidos registos, incluindo:

- O nome do fabricante, identidade e quantidade de cada remessa de cada lote de matérias-primas, intermediários ou materiais de embalagem e rotulagem para APIs; o nome do fornecedor; o(s) número(s) de controlo do fornecedor, se conhecido, ou outro número de identificação; o número atribuído na recepção; e a data de recepção;
- Os resultados de qualquer teste ou exame realizados e as conclusões do mesmo;
- Registos identificando a utilização dos materiais;
- Documentação do exame e revisão dos materiais de embalagem e rotulagem dos APIs para efeitos de conformidade com as especificações estabelecidas; e
- A decisão final sobre matérias-primas, intermediários ou materiais de embalagem e rotulagem de APIs rejeitados.

6.31 Devem ser mantidos rótulos padrão (aprovados) para comparação com os rótulos emitidos.

6.4 Instruções de Produção Aprovadas (Registos de Produção e de Controlo)

6.40 Para assegurar a uniformidade entre os lotes, devem ser preparadas instruções de produção aprovadas para cada intermediário e API, as quais devem ser datadas e assinadas por uma pessoa e verificadas, datadas e assinadas independentemente por uma pessoa da(s) unidade(s) da qualidade.

6.41 As instruções de produção aprovadas devem incluir:

- O nome do intermediário ou API fabricado e o código de referência de um documento de identificação, se aplicável;
- Uma lista completa de matérias-primas e intermediários designados por nomes ou códigos suficientemente específicos para identificar quaisquer características qualitativas especiais;
- Uma declaração rigorosa da quantidade ou relação de cada matéria-prima ou intermediário a utilizar, incluindo a unidade de medida. Nos casos em que a quantidade não esteja determinada, deve ser incluído o cálculo de cada

tamanho dos lotes ou taxa de produção. Devem ser incluídas variações das quantidades, quando se justifiquem;

- O local de produção e o equipamento principal a ser utilizado;
- instruções de produção detalhadas, incluindo:
  - sequências a seguir,
  - intervalos dos parâmetros processuais a utilizar,
  - instruções de amostragem e controlos em processo com os respectivos critérios de aceitação, se apropriado,
  - prazos para conclusão de passos de processamento individuais e/ou do processo completo, se apropriado; e
  - margens do rendimento previsto em fases do processamento ou em períodos de tempo apropriados;
- Notações e precauções especiais a observar ou referências cruzadas às mesmas, se apropriado; e
- Instruções de armazenagem do intermediário ou API, de modo a garantir a sua adequação ao fim a que se destina, incluindo rotulagem e materiais de embalagem e condições especiais de armazenagem com prazos, se apropriado.

6.5 Registos da Produção de Lotes (Registos da Produção e Controlos de Lotes)

6.50 Devem ser elaborados registos da produção de lotes para cada intermediário e API, os quais devem incluir informação completa relacionada com a produção e controlo de cada lote. Estes registos devem ser verificados antes da emissão, a fim de garantir que se trata da versão correcta e de uma reprodução exacta e legível das instruções de produção aprovadas. Se o registo da produção do lote for obtido de uma parte separada do documento principal, esse documento deve incluir uma referência à instrução de produção aprovada correntemente utilizada.

6.51 Estes registos devem ser numerados com um número único de lote ou identificação e assinados quando emitidos. Na produção contínua, o código do produto, em conjunto com a data e hora, podem servir de identificador único, até à atribuição do número final.

6.52 A documentação da conclusão de cada fase relevante nos registos de produção de lotes (registos de produção e controlo de lotes) deve incluir:

- Datas e horas, quando apropriado;
- Identificação do equipamento principal (ex., reactores, secadores, trituradores, etc.) utilizado;
- Identificação específica de cada lote, incluindo pesos, medidas e números de lote de matérias-primas, intermediários, ou quaisquer materiais reprocessados utilizados durante o fabrico;
- Resultados reais registados em relação a parâmetros críticos do processo;
- Quaisquer ensaios efectuados;
- Assinaturas das pessoas que executam e controlam ou verificam directamente cada passo crítico da operação;
- Resultados de ensaios em processo e laboratoriais;
- Rendimento real em fases ou prazos específicos;

- Descrição da embalagem e rótulo para intermediário ou API;
- Rótulo representativo do API ou do intermediário se comercializado;
- Qualquer desvio observado, sua avaliação, investigação (se apropriado) ou referência a essa investigação, se guardada separadamente; e
- Resultados dos testes de libertação

6.53 Devem ser estabelecidos e seguidos procedimentos escritos para investigar desvios críticos ou a não conformidade de um lote de intermediários ou APIs com as especificações. A investigação deve incluir outros lotes que possam ter estado relacionados com a não conformidade ou desvio.

6.6 Registos de Controlos Laboratoriais

6.60 Os registos dos controlos laboratoriais devem incluir dados completos provenientes de todos os testes realizados, a fim de assegurar a conformidade com especificações e padrões estabelecidos, incluindo exames e ensaios como se segue:

- Descrição das amostras recebidas para ensaio, incluindo o nome ou origem do material, número de lote ou outro código identificativo, data de colheita da amostra e, se apropriado, quantidade e data de recepção da amostra a ensaiar;
- Descrição ou referência a cada método de teste utilizado;
- Indicação do peso ou medida da amostra utilizada em cada ensaio, de acordo com o método; dados ou referência cruzada à preparação e teste de padrões de referência, reagentes e soluções padrão,
- Registo completo de todos os dados brutos gerados em cada teste, para além de gráficos, tabelas e espectros de instrumentos laboratoriais, devidamente identificados para ilustrar o material e lote específicos testados;
- Registo de todos os cálculos efectuados em relação com o teste, incluindo, por exemplo, unidades de medida e factores de conversão e de equivalência;
- Descrição dos resultados dos testes e respectiva comparação com os critérios de aceitação definidos;
- Assinatura da pessoa que realizou cada ensaio e data(s) dos mesmos; e
- Data e assinatura de uma segunda pessoa, confirmando a revisão dos registos originais em termos de exactidão, integralidade e conformidade com os padrões estabelecidos.

6.61 Devem igualmente ser mantidos registos completos de:

- Quaisquer modificações de um método analítico estabelecido,
- Calibração periódica de instrumentos, aparelhos, calibres e dispositivos de registo laboratoriais;
- Todos os ensaios de estabilidade conduzidos em APIs; e
- Investigações de resultados fora das especificações (OOS).

6.7 Revisão dos Registos de Produção de Lotes

6.70 Devem ser estabelecidos e seguidos procedimentos escritos para revisão e aprovação de registos de produção de lotes e controlos laboratoriais, incluindo embalagem e rotulagem, a fim de determinar a conformidade do intermediário ou API com as especificações estabelecidas, antes da libertação ou distribuição de um lote.

6.71 Os registos de produção de lotes e controlos laboratoriais de passos críticos do processo devem ser revistos e aprovados pela(s) unidade(s) da qualidade, antes da libertação ou distribuição de um lote de APIs. Os registos de produção e controlos laboratoriais de passos não críticos do processo podem ser revistos por pessoal qualificado da produção ou outras unidades, segundo procedimentos aprovados pela(s) unidade(s) da qualidade.

6.72 Todos os relatórios de desvios, investigação e OOS devem ser revistos no âmbito da revisão dos registos do lote, antes da respectiva libertação.

6.73 A(s) unidade(s) da qualidade podem delegar na unidade de produção a responsabilidade e autoridade para a libertação de intermediários, com excepção dos enviados fora do controlo da empresa fabricante.

7 Gestão de Materiais

7.1 Controlos Gerais

7.10 Devem existir procedimentos escritos descrevendo a recepção, identificação, quarentena, armazenagem, manuseamento, amostragem, testes e aprovação ou rejeição de materiais.

7.11 Os fabricantes de intermediários e/ou APIs devem dispor de um sistema de avaliação dos fornecedores de materiais críticos.

7.12 Os materiais devem ser adquiridos de acordo com uma especificação acordada, de um fornecedor ou fornecedores aprovados pela(s) unidade(s) da qualidade.

7.13 Se o fornecedor de um material crítico não for o fabricante do mesmo, o fabricante do intermediário e/ou API deve saber o nome e morada desse fornecedor.

7.14 A alteração da origem de fornecimento de matérias-primas críticas deve ser tratada de acordo com a Secção 13, Controlo de Alterações.

7.2 Recepção e Quarentena

7.20 Aquando da recepção e antes da aceitação, cada recipiente ou conjunto de recipientes de materiais deve ser examinado visualmente, em termos de rotulagem correcta (incluindo correlação entre o nome utilizado pelo fornecedor e o nome interno, se diferentes), danos no recipiente, selos quebrados e evidência de adulteração ou contaminação. Os materiais devem ser mantidos em quarentena até terem sido analisados, examinados ou testados, consoante apropriado, e libertados para utilização.

7.21 Antes da mistura dos materiais recebidos com os stocks existentes (ex., solventes ou stocks em silos) os mesmos devem ser correctamente identificados, testados, se apropriado, e libertados. Devem estar disponíveis procedimentos para impedir que materiais recebidos sejam incorrectamente descarregados no stock existente.

7.22 Se forem efectuadas entregas a granel em depósitos não dedicados, devem existir meios para garantir a ausência de contaminação cruzada. Tais meios podem incluir ou vários dos seguintes elementos:

- certificado de origem
- teste de impurezas vestigiais
- auditoria do fornecedor.

7.23 Os contentores de armazenagem e os respectivos colectores e tubagens de enchimento e descarga devem ser correctamente identificados.

7.24 Cada recipiente ou conjunto de recipientes (lotes) de materiais deve ser identificado com um número de código, lote ou recepção distinto. Este número deve ser usado para registar o destino de cada lote. Deve encontrar-se implementado um sistema para identificar a situação de cada lote.

7.3 Amostragem e Teste dos Materiais de Produção Recebidos

7.30 Deve ser realizado pelo menos um teste para verificar a identidade de cada lote de material, com excepção dos materiais descritos em 7.32. A realização de outros ensaios pode ser substituída por um Certificado de Análise do fornecedor, desde que o fabricante disponha de um sistema para avaliação de fornecedores.

7.31 A aprovação dos fornecedores deve incluir uma avaliação comprovativa adequada (ex. histórico de qualidade anterior) de que o fabricante está apto a fornecer consistentemente material conforme com as especificações. Devem ser realizadas análises completas em pelo menos três lotes, antes de reduzir os testes internos. Contudo, deve ser efectuada, no mínimo, uma análise completa a intervalos apropriados e comparada com os Certificados de Análise. A fiabilidade dos Certificados de Análise deve ser verificada a intervalos regulares.

7.32 Os auxiliares de processamento, matérias-primas perigosas ou altamente tóxicas, outros materiais especiais ou materiais transferidos para outra unidade controlada pela empresa não necessitam de ser testados se for possível obter o Certificado de Análise do fabricante, comprovando que tais materiais estão conformes com as especificações estabelecidas. O exame visual dos recipientes, rótulos e registo dos números de lote devem contribuir para estabelecer a identidade destes materiais. A não realização de ensaios *in loco* destes materiais deve ser justificada e documentada.

7.33 As amostras devem ser representativas do lote de material de que são extraídas.
Os métodos de amostragem devem especificar o número de recipientes e a parte do recipiente a analisar, bem como a quantidade de material a recolher de cada um deles. O número de recipientes a analisar e a dimensão da amostra devem basear-se num plano de amostragem que tenha em conta a criticalidade e variabilidade do material, o histórico de qualidade anterior do fornecedor e a quantidade requerida para análise.

7.34 A amostragem deve realizar-se em locais específicos e mediante procedimentos concebidos para evitar a contaminação do material analisado e de outros materiais.

7.35 Os recipientes dos quais sejam extraídas amostras devem ser cuidadosamente abertos e novamente fechados, sendo marcados para indicar a realização da amostragem.

7.4 Armazenagem

7.40 Os materiais devem ser manuseados e armazenados de modo a evitar a degradação, contaminação, e contaminação cruzada.

7.41 Os materiais armazenados em tambores de fibra, sacos ou caixas devem ser mantidos afastados do solo e, quando apropriado, suficientemente espaçados para permitir a limpeza e inspecção.

7.42 Os materiais devem ser armazenados em condições e por períodos que não afectem adversamente a sua qualidade e ser normalmente controlados pelo método FIFO.

7.43 Certos materiais em recipientes adequados podem ser armazenados no exterior, desde que os rótulos identificativos permaneçam legíveis e os recipientes sejam correctamente limpos antes da abertura e utilização.

7.44 Os materiais rejeitados devem ser identificados e controlados de acordo com um sistema de quarentena concebido para evitar o seu uso não autorizado no fabrico.

7.5 Reavaliação

7.50 Os materiais devem ser reavaliados consoante apropriado, a fim de determinar a sua adequação para utilização (ex, após armazenagem prolongada ou exposição ao calor ou humidade).

8 Produção e Controlos em Processo

8.1 Operações de Produção

8.10 As matérias-primas para o fabrico de intermediários e APIs devem ser pesadas ou medidas em condições apropriadas que não afectem a sua adequação ao fim a que se destinam. Os dispositivos de pesagem e medição devem ter uma precisão adequada à utilização pretendida.

8.11 Se um material for subdividido para utilização posterior em operações de produção, o recipiente em que o mesmo é colocado deve ser adequado e identificado de modo a fornecer a seguinte informação:

- Nome do material e/ou código do artigo;
- Número de recepção ou controlo;
- Peso ou medida do material no novo recipiente; e
- Data de reavaliação ou de reanálise, se apropriado.

8.12 As operações críticas de pesagem, medição ou subdivisão devem ser testemunhadas ou submetidas a um controlo equivalente. Antes da utilização, o pessoal da produção deve verificar se os materiais são os especificados no registo do lote para o intermediário ou API em questão.

8.13 Outras actividades críticas devem ser testemunhadas ou submetidas a um controlo equivalente.

8.14 Os rendimentos reais devem ser comparados com os previstos, em determinadas etapas do processo de produção. Os rendimentos previstos com tolerâncias apropriadas devem ser definidos com base em dados laboratoriais, de produção à escala piloto ou de fabrico anteriores. Os desvios de rendimento associados a etapas críticas do processo devem ser investigados para determinar o seu impacto real ou potencial sobre a qualidade dos lotes afectados.

8.15 Quaisquer desvios devem ser documentados e explicados, devendo todos os desvios críticos ser investigados.

8.16 O estado de processamento das principais unidades de equipamento deve ser indicado nas unidades individuais de equipamento ou por meio de documentação, sistemas de controlo computorizados ou meios alternativos adequados.

8.17 Os materiais a reprocessar ou reformular devem ser correctamente controlados para impedir utilizações não autorizadas.

8.2 Prazos

8.20 Se forem especificados prazos na instrução de produção aprovada (ver 6.41), os mesmos devem ser cumpridos para garantir a qualidade dos intermediários e APIs. Os desvios devem ser documentados e avaliados. Os prazos podem ser inapropriado quando o processamento inclui um valor alvo (ex. ajustamento do pH, hidrogenação, secagem segundo uma especificação preestabelecida) dado que a conclusão das reacções ou os passos de processamento são determinados por amostragem e ensaios em processo.

8.21 Os intermediários destinados a processamento adicional devem ser armazenados em condições apropriadas, a fim de assegurar a sua adequação à utilização prevista.

8.3 Amostragem e Controlos em Processo

8.30 Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para monitorizar o progresso e controlar o desempenho de passos de processamento que causam variabilidade nas características qualitativas de intermediários e APIs. Devem ser definidos controlos em processo e respectivos critérios de aceitação, com base na informação obtida durante a fase de desenvolvimento ou em dados históricos.

8.31 Os critérios de aceitação e tipo e extensão dos ensaios podem depender da natureza do intermediário ou API fabricado, reacção ou passo do processo em curso e grau de variabilidade introduzido pelo processo na qualidade do produto. Podem ser apropriados controlos em processo menos rigorosos em etapas iniciais de processamento, podendo o seu rigor aumentar em etapas posteriores (ex., etapas de isolamento e purificação).

8.32 Os controlos críticos em processo (e a monitorização crítica de processos), incluindo os pontos e métodos de controlo devem ser especificados por escrito e aprovados pela(s) unidade(s) da qualidade.

8.33 Os controlos em processo podem ser executados por pessoal qualificado do departamento de produção e o processo ser ajustado sem a aprovação prévia da(s) unidade(s) da qualidade, se os ajustamentos se situarem dentro de limites preestabelecidos, aprovados por esta(s) unidade(s). Todos os ensaios e resultados devem ser cabalmente documentados como parte do registo do lote.

8.34 Os procedimentos escritos devem descrever os métodos de amostragem para materiais em processo, intermediários, e APIs. Os planos e procedimentos de amostragem devem basear-se em práticas de amostragem cientificamente válidas.

8.35 A amostragem em processo deve ser realizada com procedimentos concebidos para impedir a contaminação do material analisado e outros intermediários ou APIs. Os procedimentos adoptados devem garantir a integridade das amostras após a sua colheita.

8.36 De um modo geral, não são necessárias investigações OOS para testes em processo realizados com vista à monitorização e/ou ajustamento do processo.

8.4 Mistura de Lotes de Intermediários ou APIs

8.40 Para efeitos deste documento, mistura é definida como o processo de associar materiais dentro da mesma especificação para produzir um intermediário ou API homogéneo. A mistura em processo de fracções de lotes individuais (ex. recolha de várias cargas da centrífuga de um único lote de cristalização) ou a combinação de fracções de vários lotes para processamento adicional é considerada parte do processo de produção e não mistura.

8.41 Os lotes OOS não devem ser misturados com outros para efeitos de cumprir especificações. Cada lote incorporado na mistura deve ter sido fabricado por meio de um processo estabelecido, ter sido individualmente ensaiado e ter demonstrado conformidade com especificações apropriadas antes da mistura.

8.42 As operações de mistura aceitáveis incluem, embora sem limitações:

- Mistura de pequenos lotes para aumentar o tamanho do lote
- Mistura de resíduos (i.e., quantidades relativamente reduzidas de material isolado) de lotes do mesmo intermediário ou API para formar um lote único.

8.43 Os processos de mistura devem ser correctamente controlados e documentados e, se apropriado, deverá ser testada a conformidade do lote misturado com as especificações estabelecidas.

8.44 O registo do processo de mistura deve permitir a rastreabilidade até aos lotes individuais que constituem a mistura.

8.45 Se as características físicas do API forem críticas (ex., APIs para utilização em formas farmacêuticas sólidas ou suspensões orais), as operações de mistura devem ser validadas para demonstrar a homogeneidade do lote final. A validação deve incluir o ensaio das características críticas (ex. distribuição do tamanho das partículas, densidade aparente e densidade compactada) que podem ser afectadas pelo processo de mistura.

8.46 Caso a mistura possa afectar adversamente a estabilidade, devem ser realizados ensaios de estabilidade nos lotes misturados finais.

8.47 A data de expiração ou de novo ensaio do lote misturado deve basear-se na data de fabrico das fracções ou do lote mais antigos contidos na mistura.

8.5 Controlo da Contaminação

8.50 Podem ser transportados materiais residuais para lotes sucessivos do mesmo intermediário ou API, se existir um controlo adequado. Podem referir-se a título de exemplo a aderência de resíduos à parede de um micronizador, a camada residual de cristais húmidos que permanece no copo de uma centrífuga após a descarga e a descarga incompleta de fluidos ou cristais de um recipiente de processamento após

transferência do material para o passo seguinte do processo. Este transporte não deve resultar no transporte de agentes de degradação ou em contaminação microbiana susceptíveis de afectar adversamente o perfil de impurezas estabelecido do API.

8.51 As operações de produção devem ser realizadas de modo a impedir a contaminação de intermediários ou APIs por outros materiais.

8.52 Devem ser adoptadas precauções para evitar a contaminação quando os APIs são manuseados após a purificação.

9 Acondicionamento e Rotulagem Identificativa de APIs e Intermediários

9.1 Generalidades

9.10 Devem existir procedimentos escritos descrevendo a recepção, identificação, quarentena, amostragem, exame e/ou teste e libertação e manuseamento de materiais de embalagem e rotulagem.

9.11 Os materiais de embalagem e rotulagem devem conformar-se às especificações estabelecidas, sendo rejeitados os não conformes, a fim de impedir a sua utilização em operações para as quais não são adequados.

9.12 Devem ser mantidos registos de cada remessa de materiais de embalagem e rotulagem indicando a recepção, exame ou teste e se aceites ou rejeitados.

9.2 Materiais de Embalagem

9.20 Os recipientes devem proporcionar uma protecção adequada contra a deterioração ou contaminação dos intermediários ou APIs susceptíveis de ocorrer durante o transporte e a armazenagem recomendada.

9.21 Os recipientes devem ser limpos e, quando a natureza do intermediário ou API o justifique, desinfectados, a fim de assegurar a sua adequação ao fim a que se destinam. Estes recipientes devem ser inertes, de modo a não alterar a qualidade do intermediário ou API para além de limites específicos.

9.22 Se os recipientes forem reutilizados devem ser limpos, de acordo com procedimentos documentados, devendo todos os rótulos ser retirados ou obliterados.

9.3 Emissão e Controlo de Rótulos

9.30 O acesso às zonas de armazenagem de rótulos deve ser reservado ao pessoal autorizado.

9.31 Devem ser adoptados procedimentos para reconciliar as quantidades de rótulos emitidos, utilizados e devolvidos e avaliar as discrepâncias observadas entre o número de recipientes rotulados e o número de rótulos emitidos. Tais discrepâncias devem ser

investigadas, sendo a investigação aprovada pela(s) unidade(s) da qualidade.

9.32 Todos os rótulos excedentários que apresentem números de lote ou outros elementos relacionados com os mesmos devem ser destruídos. Os rótulos devolvidos devem ser mantidos e guardados de modo a impedir confusões e permitir uma identificação correcta.

9.33 Os rótulos obsoletos e desactualizados devem ser destruídos.

9.34 Os dispositivos de impressão utilizados na impressão de rótulos destinados a operações de acondicionamento devem ser controlados, a fim de garantir a conformidade de todos os elementos impressos com a impressão especificada no registo de produção do lote.

9.35 Os rótulos impressos emitidos para um lote devem ser cuidadosamente examinados, para confirmar a sua identidade e conformidade com as especificações do registo de produção aprovado, devendo os resultados de tal exame ser documentados.

9.36 Deve ser incluído no registo de produção do lote um rótulo impresso representativo dos utilizados.

9.4 Operações de Acondicionamento e Rotulagem

9.40 Devem existir procedimentos documentados visando assegurar a utilização de materiais de embalagem e rótulos correctos.

9.41 As operações de rotulagem devem ser concebidas de modo a impedir confusões. Deve existir uma separação física ou especial entre operações que envolvam intermediários ou APIs diferentes.

9.42 Os rótulos utilizados em recipientes de intermediários ou APIs devem indicar o nome ou código identificativo, número de lote do produto e condições de armazenagem, sempre que essa informação seja crítica para garantir a qualidade do intermediário ou API.

9.43 Caso o intermediário ou API deva ser transferido para fora do controlo do sistema de gestão de materiais do fabricante, deverão igualmente constar do rótulo o nome e morada do fabricante, a quantidade do conteúdo, as condições especiais de transporte e quaisquer requisitos legais específicos. Tratando-se de intermediários ou APIs com uma data de validade, esta deve ser indicada no rótulo e no Certificado de Análise. No caso de intermediários ou APIs com data de reanálise, esta deve ser indicada no rótulo e/ou Certificado de Análise.

9.44 As instalações de acondicionamento e rotulagem devem ser inspeccionadas imediatamente antes da utilização, a fim de assegurar a retirada de todos os materiais não necessários para a nova operação de acondicionamento. Este exame deve ser documentado nos registos de produção do lote ou das instalações ou outro sistema de documentação.

9.45 Os intermediários ou APIs embalados ou rotulados devem ser examinados para assegurar que os recipientes e embalagens do lote têm o rótulo correcto. Este

exame deve fazer parte da operação de acondicionamento, devendo os seus resultados ser anotados nos registos de produção ou controlo do lote.

9.46 Os recipientes de intermediários ou APIs transportados para fora do controlo do fabricante devem ser selados, por forma a que, em caso de quebra ou ausência do selo, o destinatário seja alertado para a possibilidade de alteração do conteúdo.

10 Armazenagem e Distribuição

10.1 Procedimentos de Armazenagem

10.10 Devem estar disponíveis instalações para armazenagem de todos os materiais em condições apropriadas (ex. temperatura e humidade controladas, se necessário). Devem ser mantidos registos destas condições, se as mesmas forem críticas para preservação das características dos materiais.

10.11 Salvo se existir um sistema alternativo para impedir a utilização involuntária ou não autorizada de materiais em quarentena, rejeitados, devolvidos ou retirados, devem ser reservadas áreas separadas para a armazenagem temporária dos mesmos, até à tomada de decisão sobre a sua utilização futura.

10.2 Procedimentos de Distribuição

10.20 Os APIs e intermediários apenas devem ser libertados para distribuição a terceiros depois de autorizados pela(s) unidade(s) da qualidade. Os APIs e intermediários podem ser transferidos sob quarentena para outra unidade controlada pela empresa, desde que tal seja autorizado pela(s) unidade(s) da qualidade e que se encontrem implementados controlos e documentação apropriados.

10.21 Os APIs e intermediários devem ser transportados de forma a não afectar adversamente a sua qualidade.

10.22 Do rótulo do API ou intermediário devem constar quaisquer condições especiais de transporte ou armazenagem.

10.23 O fabricante deve garantir que o transportador do API ou intermediário conhece e cumpre as condições apropriadas de transporte e armazenagem.

10.24 Deve ser implementado um sistema que assegure a pronta determinação da distribuição de cada lote de intermediário e/ou API, a fim de permitir a sua retirada.

11 Controlos Laboratoriais

11.1 Controlos Gerais

11.10 A(s) unidade(s) da qualidade independente(s) devem dispor de instalações laboratoriais adequadas.

11.11 Devem existir procedimentos documentados descrevendo a amostragem, testes, aprovação ou rejeição de materiais e registo e salvaguarda de dados laboratoriais. Devem ser mantidos registos laboratoriais nos termos da Secção 6.6.

11.12 Todas as especificações, planos de amostragem e procedimentos de teste devem ser cientificamente fiáveis e apropriados para garantir a conformidade das matérias-primas, intermediários, APIs e materiais de rotulagem e embalagem com padrões de qualidade e/ou pureza estabelecidos. As especificações e procedimentos experimentais devem ser consistentes com os incluídos no registo, podendo ser adicionadas outras especificações. As especificações, planos de amostragem e procedimentos de teste, incluindo as respectivas alterações, devem ser elaborados pela unidade organizacional competente e revistos e aprovados pela(s) unidade(s) da qualidade.

11.13 Devem ser definidas especificações apropriadas para APIs, em conformidade com os padrões aceites e consistentes com o processo de fabrico. Tais especificações devem incluir um controlo das impurezas (ex. impurezas orgânicas e inorgânicas e solventes residuais). Se o API tiver uma especificação para pureza microbiológica, devem ser definidos e cumpridos limites de acção apropriados para contagens microbianas totais e organismos objectáveis. Se o API tiver uma especificação para endotoxinas, devem ser definidos e cumpridos limites de acção apropriados.

11.14 Devem ser seguidos e documentados controlos laboratoriais, na data da respectiva execução, devendo quaisquer desvios dos procedimentos supra ser documentados e explicados.

11.15 Qualquer resultado OOS obtido deve ser investigado e documentado de acordo com um procedimento. Este exige a análise dos dados, a avaliação da eventual existência de um problema significativo, a atribuição de tarefas para medidas preventivas e conclusões. Qualquer amostragem e/ou reanálise após resultados OOS devem ser realizadas segundo um procedimento documentado.

11.16 Os reagentes e soluções padrão devem ser preparados e rotulados segundo procedimentos escritos. Devem ser aplicadas datas de "Utilizar de preferência antes" aos reagentes analíticos e soluções padrão, consoante apropriado.

11.17 Devem ser obtidos padrões de referência primários, consoante apropriado, para o fabrico de APIs, devendo ser documentada a origem de cada um destes padrões. Devem ser mantidos registos da armazenagem e utilização de cada padrão de referência primário, de acordo com as recomendações do fornecedor. Os padrões de referência primários obtidos de uma origem oficialmente reconhecida são normalmente utilizados sem testes, se armazenados em condições consistentes com as recomendações do fornecedor.

11.18 Na ausência de um padrão de referência primário de uma origem oficialmente reconhecida, deve ser estabelecido um "padrão primário interno". Devem ser conduzidos ensaios apropriados para estabelecer integralmente a identidade e pureza do padrão de referência primário, cuja documentação apropriada deve ser conservada.

11.19 Devem ser devidamente preparados, identificados, testados, aprovados e armazenados padrões de referência secundários. A adequação de cada lote de padrões

de referência secundários deve ser determinada antes da primeira utilização por comparação com um padrão de referência primário. Cada lote de padrões de referência secundários deve ser periodicamente requalificado de acordo com um protocolo escrito.

11.2 Teste de Intermediários e APIs

11.20 Devem ser conduzidos testes laboratoriais apropriados para cada lote de intermediários e APIs, a fim de determinar a conformidade com as especificações.

11.21 Deve ser rotineiramente estabelecido para cada API um perfil de impurezas descrevendo as impurezas identificadas e não identificadas presentes num lote típico obtido por um processo de produção controlado específico. Este perfil deve incluir a identidade ou uma designação analítica qualitativa (ex. tempo de retenção), os limites de cada impureza observada e a classificação de cada impureza identificada (ex. inorgânica, orgânica, solvente). Em geral, este perfil depende do processo de produção e da origem do API. Normalmente, não são necessários perfis de impurezas para APIs de origem vegetal ou animal. A *ICH Guideline Q6B* contém considerações biotecnológicas.

11.22 O perfil de impurezas deve ser comparado a intervalos apropriados com o perfil de impurezas do pedido regulamentar ou comparado com dados históricos, a fim de detectar alterações no API resultantes de modificações nas matérias-primas, parâmetros de funcionamento do equipamento ou processo de produção.

11.23 Devem ser realizados testes microbiológicos apropriados em cada lote de intermediários e APIs cuja qualidade microbiana esteja especificada.

11.3 Validação de Procedimentos Analíticos - ver Secção 12.

11.4 Certificados de Análise

11.40 A pedido, devem ser emitidos Certificados de Análise autênticos para cada lote de intermediários ou APIs.

11.41 O Certificado de Análise deve conter informação sobre o nome do intermediário ou API, incluindo se apropriado, o seu grau, número de lote e data de libertação. Em relação a intermediários ou APIs com data de validade, esta deve ser indicada no rótulo e no Certificado de Análise. Tratando-se de intermediários ou APIs com data de reanálise, esta deve ser indicada no rótulo e no Certificado de Análise.

11.42 O Certificado deve indicar cada uma das análises realizadas em conformidade com requisitos compendiais ou do cliente, incluindo os limites de aceitação e os resultados numéricos obtidos (se os mesmos forem numéricos).

11.43 Os Certificados devem ser datados e assinados por pessoal autorizado da(s) unidade(s) da qualidade e indicar o nome, morada e número de telefone do fabricante original. Se a análise tiver sido efectuada por um reembalador ou reprocessador, o Certificado de Análise deve mencionar o nome, morada e número de telefone destes

e uma referência ao nome do fabricante original.

11.44 Se forem emitidos novos Certificados por ou em nome de reembaladores/ reprocessadores, agentes ou intermediários, aqueles devem indicar o nome, morada e número de telefone do laboratório que procedeu à análise. Devem ainda conter uma referência ao nome e morada do fabricante original e ao Certificado original do lote, do qual deve ser anexa uma cópia.

11.5 Controlo da Estabilidade de APIs

11.50 Deve ser criado um programa continuado de testes para controlar as características de estabilidade dos APIs, cujos resultados devem ser usados para confirmar condições de armazenagem e datas de reanálise ou validade apropriadas.

11.51 Os procedimentos utilizados nos testes de estabilidade devem ser validados e constituir indicadores da estabilidade.

11.52 As amostras de estabilidade devem ser guardadas em recipientes que simulem os recipientes de comercialização. Por exemplo, se o API for comercializado em sacos dentro de tambores de fibra, as amostras de estabilidade podem ser acondicionadas em sacos do mesmo material e em tambores de menor escala em material com uma composição similar ou idêntica à dos comercializados.

11.53 Normalmente, os três primeiros lotes de produção comercial devem ser incluídos no programa de controlo da estabilidade para confirmar a data de reanálise ou de validade. No entanto, se os dados de estudos anteriores permitirem prever a estabilidade do API por um período mínimo de dois anos, podem usar-se menos de três lotes.

11.54 Subsequentemente, deve ser adicionado ao programa de controlo da estabilidade pelo menos um lote/ano do API fabricado (excepto se nenhum for produzido nesse ano) o qual será testado pelo menos anualmente para confirmação da estabilidade.

11.55 Tratando-se de APIs com prazo de validade curto, a frequência dos testes deve ser menor. Em relação a APIs biotecnológicos/biológicos e outros com prazo de validade de um ano ou inferior, devem ser obtidas amostras de estabilidade a testar mensalmente durante os primeiros 3 meses e, posteriormente, a intervalos trimestrais. Quando os dados existentes confirmarem que a estabilidade do API não está comprometida, pode considerar-se a eliminação de intervalos de teste específicos (ex. 9 meses).

11.56 Se apropriado, as condições de estabilidade em armazenagem devem ser consistentes com as *Guidelines ICH* sobre estabilidade.

11.6 Datas de Validade e de Reanálise

11.60 Se um intermediário for transferido para fora do controlo do sistema de gestão de materiais do fabricante e lhe for atribuída uma data de validade ou reanálise, deve dispor-se de informação complementar (ex. dados publicados, resultados de testes).

11.61 Uma data de validade ou de reanálise de um API deve basear-se na avaliação de dados derivados de estudos de estabilidade. É prática comum utilizar uma data de reanálise e não de validade.

11.62 As datas de validade ou de reanálise preliminares de um API podem basear-se em lotes à escala piloto, se (1) os lotes pilotos seguirem um método de fabrico e procedimentos que simulem o processo final a utilizar numa escala de fabrico comercial; e (2) a qualidade do API representar o material a produzir à escala comercial.

11.63 Deve ser colhida uma amostra representativa para efeitos de realização de uma reanálise.

11.7 Amostras de Reserva/Retenção

11.70 O acondicionamento e conservação de amostras de reserva visam uma eventual avaliação futura da qualidade de lotes de API e não ensaios de estabilidade futuros.

11.71 Devem ser mantidas amostras de reserva correctamente identificadas de cada lote de API pelo prazo de um ano após a data de validade do lote indicada pelo fabricante ou de três anos após a distribuição do lote, consoante o que for mais prolongado. Em relação a APIs com datas de reanálise, devem manter-se amostras de reserva similares durante três anos a contar da distribuição completa do lote pelo fabricante.

11.72 A amostra de reserva do API deve ser mantida no mesmo sistema de acondicionamento do AIP ou noutro que seja equivalente ou superior ao sistema comercializado. Devem ser armazenadas quantidades suficientes para realizar pelo menos duas análises compendiais ou, na inexistência de monografia farmacopeica, duas análises de todas as especificações.

12 Validação

12.1 Política de Validação

12.10 A política global, as intenções e a abordagem da empresa em termos de validação, incluindo a validação de processos de produção, procedimentos de limpeza, métodos analíticos, procedimentos de teste para controlo em processo, sistemas computorizados e pessoas responsáveis pela concepção, revisão, aprovação e documentação de cada fase de validação, devem ser documentados.

12.11 Os parâmetros/características críticos devem normalmente ser identificados durante a fase de desenvolvimento ou a partir de dados históricos, devendo os limites necessários para uma operação reprodutível ser definidos. Isto inclui:

- Definição do API em termos das suas características críticas;
- Identificação dos parâmetros do processo susceptíveis de afectar as características qualitativas críticas do API;

- Determinação dos limites para cada parâmetro de processo crítico que se prevê seja utilizado durante o controlo de rotina do fabrico e do processo.

12.12 A validação deve abranger as operações identificadas como críticas para a qualidade e pureza do API.

12.2 Documentação de Validação

12.20 Deve ser estabelecido um protocolo escrito de validação especificando a forma como será conduzida a validação de um determinado processo. O protocolo deve ser revisto e aprovado pela(s) unidade(s) da qualidade e outras designadas.

12.21 O protocolo de validação deve especificar passos críticos do processo e critérios de aceitação, bem como o tipo de validação a conduzir (ex. retrospectiva, prospectiva, concomitante) e o número de repetições do processo.

12.22 Deve ser elaborado um relatório de validação (com referências cruzadas para o protocolo de validação) resumindo os resultados obtidos, comentando quaisquer desvios observados e retirando as devidas conclusões, incluindo a recomendação de alterações para correcção de deficiências.

12.23 Quaisquer desvios do protocolo de validação devem ser documentados com a necessária justificação.

12.3 Qualificação

12.30 Antes de iniciar a validação de um processo, deve concluir-se a qualificação apropriada do equipamento crítico e sistemas auxiliares. A qualificação é geralmente efectuada através das seguintes acções, realizadas individualmente ou em conjunto:

- Qualificação da Concepção (QC): verificação documentada de que a concepção proposta das instalações, equipamento ou sistemas é adequada ao fim a que se destina.
- Qualificação das Instalações (QI): verificação documentada de que o equipamento ou sistemas, instalados ou modificados, estão conformes com a concepção aprovada, as recomendações do fabricante e/ou os requisitos do utilizador.
- Qualificação Operacional (QO): verificação documentada de que o equipamento ou sistemas, instalados ou modificados, se comportam como pretendido em toda a série de operações previstas.
- Qualificação do Desempenho (QD): verificação documentada de que o equipamento e sistemas auxiliares, ligados entre si, têm um comportamento eficiente e reprodutível com base no método e especificações do processo aprovados.

12.4 Abordagens à Validação do Processo

12.40 A Validação do Processo (VP) é a prova documentada de que o processo, realizado dentro de parâmetros estabelecidos, pode ter um comportamento adequado e reprodutível para produzir um intermediário ou API em conformidade com as respectivas especificações e características qualitativas predeterminadas.

12.41 Existem três abordagens à validação. A validação prospectiva constitui a abordagem preferencial, embora existam excepções em que podem ser adoptadas outras modalidades. Indicam-se seguidamente estas abordagens e respectiva aplicabilidade.

12.42 A validação prospectiva deve geralmente ser adoptada em todos os processos de API, tal como definido em 12.12. A validação prospectiva de um processo de API deve estar concluída antes da distribuição comercial do fármaco final fabricado a partir desse API.

12.43 Pode optar-se pela validação concomitante quando não existem dados de ciclos de produção repetidos, devido ao limitado número de lotes de API produzidos ou à sua produção pouco frequente ou segundo um processo validado que foi modificado. Antes da conclusão da validação concomitante, os lotes podem ser libertados e utilizados no produto final para distribuição comercial com base num controlo e em testes completos dos mesmos.

12.44 Excepcionalmente, a validação retrospectiva pode ser aceite para processos bem estabelecidos, utilizados sem alterações significativas na qualidade dos APIs, decorrentes de modificações nas matérias-primas, equipamento, sistemas, instalações ou processo de produção. Esta abordagem pode ser utilizada quando:

(1) tenham sido identificadas características de qualidade e parâmetros de processo críticos;

(2) tenham sido estabelecidos critérios de aceitação e controlos em processo adequados;

(3) não tenham sido registadas deficiências significativas em processos/produtos imputáveis a causas alheias a erro do operador ou falhas do equipamento não relacionadas com a adequabilidade do mesmo; e

(4) tenham sido estabelecidos perfis de impurezas para os APIs existentes.

12.45 Os lotes seleccionados para validação retrospectiva devem ser representativos de todos os lotes produzidos durante o período de revisão, incluindo quaisquer lotes não conformes com as especificações, devendo ser em número suficiente para demonstrar a consistência do processo. As amostras retidas podem ser testadas com vista à obtenção de dados para validar retrospectivamente o processo.

12.5 Programa de Validação do Processo

12.50 O número de ciclos do processo para validação depende da complexidade do mesmo ou da magnitude da alteração considerada. Para validação prospectiva e concomitante, devem utilizar-se em regra três lotes de produção consecutivos, mas em

certas situações podem ser necessários ciclos adicionais para demonstrar a consistência do processo (ex., processos complexos ou com tempos de execução prolongados). No caso da validação retrospectiva, devem geralmente ser analisados os dados de 10 a 30 lotes consecutivos para avaliação da consistência do processo, embora este número possa ser inferior, caso se justifique.

12.51 Os parâmetros críticos do processo devem ser controlados e monitorizados durante os estudos de validação do processo. Os parâmetros não relacionados com a qualidade, como variáveis controladas para minimizar o consumo de energia ou o uso de equipamento, não necessitam de ser incluídos na validação do processo.

12.52 A validação do processo deve confirmar que o perfil de impurezas de cada API se situa dentro de limites especificados. Este perfil deve ser comparável ou melhor do que os dados históricos e, quando aplicável, do que o perfil determinado durante o desenvolvimento do processo ou para lotes utilizados em estudos piloto clínicos e toxicológicos.

12.6 Revisão Periódica de Sistemas Validados

12.60 Os sistemas e processos devem ser periodicamente avaliados para verificar se continuam a operar validamente. Em geral, não é necessária uma revalidação se o sistema ou processo não tiverem sofrido alterações significativas e uma revisão da qualidade confirmar que os mesmos produzem consistentemente material conforme com as respectivas especificações.

12.7 Validação da Limpeza

12.70 Os procedimentos de limpeza devem normalmente ser validados. Em geral, a validação deve incidir sobre situações ou fases do processo em que a contaminação ou transferência de materiais constitua o maior risco para a qualidade do API. Por exemplo, nas fases iniciais da produção, pode ser desnecessário validar procedimentos de limpeza do equipamento quando os resíduos são removidos por purificação posterior.

12.71 A validação de procedimentos de limpeza deve reflectir os padrões de utilização real do equipamento. Se forem fabricados vários APIs ou intermediários no mesmo equipamento e este for limpo pelo mesmo processo, pode ser seleccionado um intermediário ou API representativo para validação da limpeza. Esta selecção deve basear-se na solubilidade e dificuldade da limpeza e no cálculo dos limites de resíduos, de acordo com a potência, toxicidade e estabilidade.

12.72 O protocolo de validação da limpeza deve descrever o equipamento a limpar, os procedimentos, materiais, níveis de limpeza aceitáveis, parâmetros a monitorizar e controlar e métodos analíticos. O protocolo deve também indicar o tipo de amostras a obter e o respectivo método de recolha e rotulagem.

12.73 A amostragem deve incluir escovagem, enxaguamento ou métodos alternativos (ex., extracção directa), consoante apropriado para detectar resíduos solúveis e insolúveis. Os métodos de amostragem adoptados devem permitir a medição quantitativa dos níveis de resíduos que permanecem nas superfícies do equipamento após a limpeza. A escovagem pode ser impraticável quando as superfícies em contacto com o produto não são facilmente acessíveis devido à concepção do equipamento e/ou

limitações processuais (ex., superfícies internas de mangueiras, tubos de trasfega, tanques de reactor com aberturas reduzidas ou manipulação de materiais tóxicos e equipamento complexo como micronizadores e microfluidificadores).

12.74 Devem ser adoptados métodos analíticos validados com sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes, devendo o limite de detecção de cada um ser suficientemente sensível para detectar o nível aceitável estabelecido do resíduo ou contaminante. Deve ser estabelecido o limite de recuperação atingível do método. Os limites de resíduos devem ser práticos, exequíveis, verificáveis e baseados no resíduo mais nocivo. Os limites podem ser estabelecidos com base na actividade farmacológica, toxicológica ou fisiológica mínima conhecida do API ou do seu componente mais nocivo.

12.75 Os estudos de limpeza/desinfecção do equipamento devem contemplar a contaminação microbiológica e por endotoxinas dos processos em que é necessário reduzir a contagem microbiológica ou as endotoxinas totais do API ou outros processos em que tal contaminação possa ser preocupante (ex. APIs não estéreis utilizados no fabrico de produtos estéreis).

12.76 Os procedimentos de limpeza devem ser monitorizados a intervalos apropriados após a validação, a fim de garantir a eficácia dos mesmos na produção de rotina. A limpeza do equipamento pode ser monitorizada por ensaios analíticos e exame visual, quando praticável. A inspecção visual pode permitir a detecção de contaminação macroscópica concentrada em pequenas áreas que poderia não ser detectada por amostragem e/ou análise.

12.8 Validação de Métodos Analíticos

12.80 Os métodos analíticos devem ser validados, excepto se o método usado estiver incluído na farmacopeia relevante ou outra referência padrão reconhecida. Contudo, a adequação de todos os métodos de ensaio usados deve ser verificada em condições de utilização reais e documentada.

12.81 A validação dos métodos deve considerar as características incluídas nas *Guidelines ICH* sobre validação de métodos analíticos. O grau da validação analítica efectuada deve reflectir o objectivo da análise e a etapa do processo de produção do API.

12.82 Deve considerar-se a qualificação apropriada do equipamento analítico antes de iniciar a validação dos métodos analíticos.

12.83 Devem ser mantidos registos completos de qualquer modificação de um método analítico validado. Tais registos devem incluir o motivo da modificação e dados que permitam verificar se a mesma produz resultados tão rigorosos e fiáveis como o método estabelecido.

13 Controlo das Alterações

13.10 Deve ser implementado um sistema formal de controlo de alterações para avaliação de todas as alterações que possam afectar a produção e controlo do intermediário ou API.

13.11 Os procedimentos escritos devem contemplar a identificação, documentação, revisão apropriada e aprovação das alterações nas matérias-primas, especificações, métodos analíticos, instalações, sistemas de suporte, equipamento (incluindo hardware informático), passos de processamento, rotulagem e materiais de embalagem e software de informática.

13.12 Quaisquer propostas de alterações relevantes nas BPF devem ser elaboradas, revistas e aprovadas pelas unidades organizacionais apropriadas e revistas e aprovadas pela(s) unidade(s) da qualidade.

13.13 O impacto potencial da alteração proposta na qualidade do intermediário ou API deve ser avaliado. Poderá ser útil um procedimento de classificação para determinar o nível de ensaio, validação e documentação necessário para justificar alterações a um processo validado. As alterações podem ser classificadas (ex. como menores ou maiores) consoante a sua natureza e extensão e os efeitos que podem produzir no processo. Devem ser adoptados critérios científicos para determinar os ensaios e estudos de validação adicionais requeridos para justificar uma alteração num processo validado.

13.14 Na implementação de alterações aprovadas, devem ser tomadas medidas para garantir a revisão de todos os documentos afectados pelas alterações.

13.15 Após a implementação da alteração, deve ser feita uma avaliação dos primeiros lotes produzidos ou testados no âmbito da mesma.

13.16 Devem ser avaliados quaisquer efeitos eventuais de alterações críticas nas datas de reanálise ou de validade. Se necessário, podem ser introduzidas amostras do intermediário ou API produzido pelo processo modificado num programa de estabilidade acelerado e/ou adicionadas ao programa de controlo da estabilidade.

13.17 Os fabricantes de formas farmacêuticas correntes devem ser notificados de alterações da produção e dos procedimentos de controlo do processo susceptíveis de afectar a qualidade do API.

14 Rejeição e Reutilização de Materiais

14.1 Rejeição

14.10 Os intermediários e APIs não conformes com as especificações estabelecidas devem ser identificados como tal e colocados em quarentena, podendo ser reprocessados posteriormente, como indicado abaixo.

14.2 Reprocessamento

14.20 É geralmente considerada aceitável a reintrodução no processo de um intermediário ou API, incluindo um que não satisfaça os padrões ou especificações e a repetição de um passo de cristalização ou outros passos de manipulação química ou física apropriados (ex. destilação, filtração, cromatografia, trituração) que fazem parte do processo de fabrico estabelecido. No entanto, se esse reprocessamento for utilizado

na maioria dos lotes, o mesmo deve ser incluído como parte do processo de fabrico normalizado.

14.21 A continuação de um passo do processo, depois de um teste de controlo em processo ter demonstrado que o mesmo está incompleto, é considerada como parte do processo normal e não como reprocessamento.

14.22 A reintrodução no processo de material que não sofreu reacção e a repetição de uma reacção química são consideradas como reprocessamento, salvo se fizerem parte do processo estabelecido. Tal reprocessamento deve ser precedido de uma cuidadosa avaliação, para assegurar que a qualidade do intermediário ou API não é adversamente afectada pela eventual formação de subprodutos e materiais que sofreram uma reacção.

14.3 Reformulação

14.30 Antes de ser adoptada uma decisão de reformular lotes não conformes com padrões ou especificações estabelecidos, deve ser investigado o motivo da não conformidade.

14.31 Os lotes reformulados devem ser submetidos a avaliação, testes, ensaios de estabilidade, se requerido, e documentação apropriados para demonstrar que o produto reformulado é de qualidade equivalente ao produzido pelo processo original. A validação concomitante é frequentemente a abordagem apropriada para procedimentos de reformulação, produzindo um protocolo para definir o procedimento, a respectiva execução e os resultados esperados. Se existir apenas um lote a reformular, pode ser redigido um relatório e esse lote ser libertado quando considerado aceitável.

14.32 Os procedimentos devem permitir comparar o perfil de impurezas de cada lote com os lotes fabricados pelo processo estabelecido. Caso os métodos analíticos de rotina sejam inadequados para caracterizar o lote reformulado, devem utilizar-se métodos adicionais.

14.4 Recuperação de Materiais e Solventes

14.40 A recuperação (ex. a partir de líquido mãe ou filtrados) de reagentes, intermediários ou do API é considerada aceitável, desde que existam procedimentos aprovados para a recuperação e os materiais recuperados satisfaçam as especificações adequadas ao fim a que se destinam.

14.41 Os solventes podem ser recuperados e reutilizados nos mesmos processos ou em processos diferentes, desde que os procedimentos de recuperação sejam controlados e monitorizados, de modo a garantir que os solventes satisfazem padrões apropriados antes da reutilização ou mistura com outros materiais aprovados.

14.42 É possível combinar solventes e reagentes novos e recuperados, se a sua adequação para todos os processos de fabrico em que possam ser utilizados tiver sido demonstrada por testes adequados.

14.43 A utilização de solventes, líquidos mãe e outros materiais recuperados deve ser correctamente documentada.

14.5 Devoluções

14.50 Os intermediários ou APIs devolvidos devem ser identificados como tal e colocados em quarentena.

14.51 Se as condições em que os intermediários ou APIs devolvidos foram armazenados ou expedidos, antes ou durante a sua devolução, ou o estado dos recipientes suscitarem dúvidas sobre a sua qualidade, os intermediários ou APIs devolvidos devem ser reprocessados, reformulados ou destruídos, consoante apropriado.

14.52 Devem ser mantidos registos dos intermediários ou APIs devolvidos. A documentação referente a cada devolução deve incluir:

- Nome e morada do consignatário
- Intermediário ou API, número de lote e quantidade devolvida
- Motivo da devolução
- Utilização ou eliminação do intermediário ou API devolvido

15 Reclamações e Retirada do Mercado

15.10 Todas as reclamações relacionadas com a qualidade, recebidas oralmente ou por escrito, devem ser registadas e investigadas de acordo com um procedimento escrito.

15.11 Os registos de reclamações devem incluir:

- Nome e morada do reclamante;
- Nome (e, se apropriado, cargo) e número de telefone do reclamante;
- Natureza da reclamação (incluindo nome e número de lote do API);
- Data de recepção da reclamação;
- Medidas iniciais adoptadas (incluindo datas e identidade da pessoa que as adoptou);
- Qualquer acção de seguimento adoptada;
- Resposta dada ao reclamante (incluindo data de envio da resposta); e
- Decisão final sobre o lote do intermediário ou API.

15.12 Devem ser mantidos registos das reclamações, a fim de avaliar as tendências, frequências relacionadas com os produtos e gravidade, com vista à adopção de medidas adicionais e correctivas imediatas, se apropriado.

15.13 Deve existir um procedimento que defina as circunstâncias em que deve ser considerada a retirada de um intermediário ou API.

15.14 O procedimento de retirada deve indicar a pessoa envolvida na avaliação da informação, o modo como deve ser iniciada uma retirada, quem deve ser informado da mesma e como tratar o material retirado.

15.15 No caso de uma situação grave ou potencialmente fatal, devem informar-se as autoridades locais, nacionais e/ou internacionais, solicitando o seu parecer.

16 Fabricantes Contratados (incluindo Laboratórios)

16.10 Todos os fabricantes contratados (incluindo laboratórios) devem cumprir as BPF definidas neste Manual. Deve prestar-se especial atenção à prevenção da contaminação cruzada e manutenção da rastreabilidade.

16.11 Os fabricantes contratados (incluindo laboratórios) devem ser avaliados pelo adjudicante, a fim de garantir a execução das operações específicas que ocorrem nos locais abrangidos pelo contrato, em conformidade com BPF.

16.12 Deve ser celebrado um contrato ou acordo formal escrito e aprovado entre o adjudicante e o adjudicatário, definindo pormenorizadamente as responsabilidades por BPF, incluindo as medidas de qualidade de cada uma das partes.

16.13 O contrato deve prever a auditoria das instalações do adjudicatário pelo adjudicante, a fim de verificar o cumprimento das BPF.

16.14 Nos casos em que seja permitida a subcontratação, o adjudicatário não deve delegar em terceiros o trabalho que lhe foi contratualmente confiado, sem avaliação e aprovação prévias do adjudicante.

16.15 Devem ser mantidos registos de fabrico e laboratoriais prontamente acessíveis, no local em que ocorre a actividade.

16.16 Não devem ser introduzidas alterações no processo, equipamento, métodos de ensaio, especificações ou outros requisitos contratuais, salvo se o adjudicante for informado e aprovar as alterações.

17 Agentes, Intermediários, Distribuidores, Reembaladores e Re-rótuladores

17.1 Aplicabilidade

17.10 Esta secção aplica-se a qualquer entidade, para além do fabricante original, que possa negociar e/ou aceitar, reembalar, re-rotular, manipular, distribuir ou armazenar um API ou intermediário.

17.11 Todos os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores e re-rotuladores devem cumprir as BPF definidas no presente Manual.

17.2 Rastreabilidade de APIs e Intermediários Distribuídos

17.20 Os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores e re-rotuladores devem assegurar a rastreabilidade completa dos APIs e intermediários que distribuem. Os documentos a conservar e disponibilizar incluem:

- Identidade do fabricante original
- Morada do fabricante original
- Ordens de compra
- Conhecimentos de embarque (documentação de transporte)
- Documentos de recepção
- Nome ou designação do API ou intermediário
- Número de lote do fabricante
- Registos de transporte e distribuição
- Todos os Certificados de Análise autênticos, incluindo os do fabricante original
- Data de reanálise ou validade

17.3 Gestão da qualidade

17.30 Os agentes, intermediários distribuidores, reembaladores e re-rotuladores devem estabelecer, documentar e implementar um sistema eficaz de gestão da qualidade, como especificado na Secção 2.

17.4 Reembalagem, Re-rotulagem e Posse de APIs e Intermediários

17.40 A reembalagem, re-rotulagem e posse de APIs e intermediários devem ser submetidas a controlos de BPF apropriados, tal como estipulado no presente Manual, a fim de evitar confusões e perda da identidade ou pureza dos APIs ou intermediários.

17.41 A reembalagem deve processar-se em condições ambientais apropriadas para evitar a contaminação e contaminação cruzada.

17.5 Estabilidade

17.50 Devem ser conduzidos estudos de estabilidade para justificar as datas de validade ou reanálise, caso o API ou intermediário seja reembalado num tipo de recipiente diferente do utilizado pelo fabricante do API ou intermediário.

17.6 Transferência de Informação

17.60 Os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores ou re-rotuladores devem transferir toda a informação qualitativa ou regulamentar recebida do fabricante de um API ou intermediário para o cliente e vice-versa

17.61 O agente, intermediário, distribuidor, reembalador ou re-rotulador que forneça o API ou intermediário ao cliente deve facultar o nome do fabricante original do API ou intermediário e o(s) número(s) dos lotes fornecidos.

17.62 A pedido, o agente deve também facultar a identidade do fabricante original do API ou intermediário às autoridades regulamentares. O fabricante original pode responder à autoridade regulamentar, directamente ou por intermediário dos seus agentes autorizados, consoante a relação legal existente entre estes e aquele. (Neste contexto, "autorizado" refere-se a autorizado pelo fabricante.)

17.63 Devem ser observadas as orientações específicas sobre Certificados de Análise incluídas na Secção 11.4.

17.7 Tratamento de Reclamações e Retiradas do Mercado

17.70 Os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores ou re-rotuladores devem manter registos de reclamações e retiradas do mercado, como especificado na Secção 15, relativamente a todas as situações que sejam do seu conhecimento.

17.71 Se a situação assim o exigir, os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores ou re-rotuladores devem analisar a reclamação com o fabricante original do API ou intermediário, a fim de determinar se se justifica qualquer acção adicional junto de outros clientes que possam ter recebido este API ou intermediário ou junto da autoridade regulamentar ou ambos. A causa da reclamação ou retirada do mercado deve ser investigada e documentada pela entidade apropriada.

17.72 No caso de ser comunicada uma reclamação ao fabricante original do API ou intermediário, o registo mantido pelos agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores ou re-rotuladores deve incluir qualquer resposta recebida daquele (incluindo data e informação fornecida).

17.8 Tratamento de Devoluções

17.80 As devoluções devem ser tratadas como se especifica na Secção 14.52. Os agentes, intermediários, distribuidores, reembaladores ou re-rotuladores devem manter documentação sobre os APIs e intermediários devolvidos.

18. Orientação Específica sobre APIs Fabricados por Cultura de Células/Fermentação

18.1 Generalidades

18.10 A Secção 18 aborda os controlos específicos a que devem ser submetidos os APIs ou intermediários fabricados por cultura celular ou fermentação utilizando organismos naturais ou recombinantes e que não foram devidamente explicitados nas secções anteriores. Não pretende ser uma Secção independente, sendo, de um modo geral, aplicáveis os princípios de BPF referidos nas restantes secções deste documento. Note-se que os princípios de fermentação para processos "clássicos" de produção de pequenas moléculas e processos utilizando organismos recombinantes e não recombinantes para produção de proteínas e/ou polipéptidos são os mesmos, embora com graus de controlo diferentes. Tais diferenças serão referidas nesta secção, se tal se justificar. Regra geral, o grau de controlo dos processos biotecnológicos utilizados para produzir proteínas e polipéptidos é superior ao exigido para processos de fermentação clássicos.

18.11 O termo "processo biotecnológico" (biotec) refere-se ao emprego de células ou organismos gerados ou modificados por ADN recombinante, hibridoma ou outra tecnologia de produção de APIs. Os APIs produzidos por processos biotecnológicos são normalmente constituídos por substâncias de elevado peso molecular, como proteínas e polipéptidos, para as quais é dada orientação específica nesta Secção. Certos APIs de baixo peso molecular, como antibióticos, aminoácidos, vitaminas, e hidratos de carbono, podem igualmente ser produzidos por tecnologia de ADN recombinante. O nível de controlo para estes tipos de APIs é similar ao aplicado à fermentação clássica.

18.12 O termo "fermentação clássica" refere-se a processos que utilizam microrganismos existentes na natureza e/ou modificados por métodos convencionais (ex. irradiação ou mutagénese química) para produzir APIs. Os APIs produzidos por "fermentação clássica" são normalmente substâncias de baixo peso molecular, como antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono.

18.13 A produção de APIs ou intermediários a partir de cultura de células ou fermentação envolve processos biológicos, como cultivo de células ou extracção e purificação de material de organismos vivos. Note-se que podem existir passos adicionais do processo, como modificação físico-química, que fazem parte do processo de fabrico. As matérias-primas utilizadas (meios, tampões) podem permitir o crescimento de contaminantes microbiológicos.
Em função da origem, método de preparação e utilização pretendida do API ou intermediário, pode ser necessário o controlo da carga biológica, contaminação viral e/ou endotoxinas durante o fabrico e a monitorização de determinadas etapas do processo.

18.14 Devem ser estabelecidos controlos apropriados em todas as fases do fabrico para garantir a qualidade do intermediário e/ou API. Embora a cultura celular /fermentação seja o passo inicial contemplado no presente Manual, outros passos anteriores (ex. bancos de células) devem ser objecto de controlos de processo apropriados. O presente Manual cobre a cultura celular/fermentação a partir do ponto em que é retirado um frasco/ampola/tubo do banco de células para utilização no fabrico.

18.15 Devem utilizar-se equipamento e controlos ambientais apropriados para minimizar o risco de contaminação. Os critérios de aceitação referentes à qualidade ambiental e frequência da monitorização dependem da etapa e condições da produção (sistemas abertos, fechados ou confinados).

18.16 Em geral, os controlos de processo devem considerar:

- Manutenção do Banco de Células de Trabalho (se apropriado);
- Inoculação e expansão correctas da cultura;
- Controlo dos parâmetros operacionais críticos durante a cultura de células/ fermentação;
- Monitorização do processo de crescimento, viabilidade (na maioria dos processos de cultura) e produtividade celulares, se apropriado;
- Procedimentos de colheita e purificação que removem células, resíduos celulares e componentes de meios, protegendo simultaneamente o intermediário ou API da contaminação (em particular de natureza microbiológica) e da perda de qualidade;
- Monitorização da carga biológica e, se necessário, dos níveis de endotoxinas em etapas apropriadas da produção; e
- Segurança viral, como descrito na *Guideline ICH Q5A* "*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*".

18.17 Se apropriado, deve demonstrar-se a remoção de componentes dos meios, de proteínas das células hospedeiras, outras impurezas relacionadas com o processo, impurezas relacionadas com o produto e contaminantes.

18.2 Manutenção de Bancos de Células e Registos

18.20 O acesso aos bancos de células deve ser limitado ao pessoal autorizado.

18.21 Os bancos de células devem ser conservados em condições de armazenagem concebidas para preservar a viabilidade e impedir a contaminação.

18.22 Devem ser mantidos registos da utilização dos frascos/ampolas/tubos dos bancos de células e condições de armazenagem.

18.23 Se apropriado, os bancos de células devem ser periodicamente monitorizados para determinar a sua adequação ao fim a que se destinam.

18.24 Para uma discussão mais aprofundada sobre bancos de células, ver a Guideline ICH Q5D "*Quality of Biotechnological Products: Derivation e Characterizationof Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*".

18.3 Cultura de Células /Fermentação

18.30 No caso de ser necessária a adição asséptica de substratos celulares, meios, tampões e gases, devem utilizar-se, sempre que possível, sistemas fechados ou

confinados. Se forem efectuadas inoculações do recipiente inicial ou transferências ou adições subsequentes (meios, tampões) em recipientes abertos, devem encontrar-se implementados controlos e procedimentos para minimizar o risco de contaminação.

18.31 Sempre que a qualidade do API possa ser afectada por contaminação, microbiana, as manipulações com recipientes abertos devem ser efectuadas numa câmara de segurança biológica ou outro ambiente controlado similar.

18.32 O pessoal deve usar luvas apropriadas e adoptar precauções especiais na manipulação das culturas.

18.33 Os parâmetros operacionais críticos (por exemplo, temperatura, pH, velocidade de agitação, adição de gases, pressão) devem ser monitorizados para garantir a compatibilidade com o processo estabelecida. O crescimento, viabilidade (na maioria dos processos de cultura de células) e, se apropriado, produtividade celulares devem também ser monitorizados. Os parâmetros críticos variam entre os processos e em relação à fermentação clássica, alguns deles (como viabilidade celular) não necessitam de ser monitorizados.

18.34 O equipamento de cultura celular deve ser limpo e esterilizado após utilização. O equipamento de fermentação deve ser limpo e desinfectado ou esterilizado, consoante apropriado.

18.35 Os meios de cultura devem ser esterilizados antes da utilização, quando apropriado para proteger a qualidade do API.

18.36 Devem estar implementados procedimentos apropriados para detectar contaminação e determinar as medidas a adoptar. Tais medidas devem incluir procedimentos para determinar o impacto da contaminação no produto e para descontaminar o equipamento e repô-lo em condições de ser utilizado em lotes subsequentes. Os organismos estranhos detectados durante os processos de fermentação devem ser identificados consoante apropriado, sendo avaliado o efeito da sua presença na qualidade dos produtos, se necessário. Os resultados de tal avaliação devem ser tidos em conta na eliminação do material produzido.

18.37 Devem ser mantidos registos dos casos de contaminação.

18.38 O equipamento partilhado (multi-produto) pode exigir ensaios adicionais após a limpeza entre campanhas de produtos, consoante apropriado, para minimizar o risco de contaminação cruzada.

18.4 Colheita, Isolamento e Purificação

18.40 Os passos da colheita, para remover células ou componentes celulares ou ainda para recolher componentes celulares após fraccionamento, devem ser realizados em equipamento e áreas concebidos para minimizar o risco de contaminação.

18.41 Os procedimentos de colheita e purificação que removem ou inactivam o organismo produtor, resíduos celulares e componentes dos meios (minimizando a degradação, contaminação e perda de qualidade) devem ser adequados para garantir que o intermediário ou API é recuperado com uma qualidade consistente.

18.42 Todo o equipamento deve ser convenientemente limpo e, consoante apropriado, desinfectado após a utilização. Podem ser preparados múltiplos lotes sucessivos sem limpeza, se a qualidade do intermediário ou API não for afectada.

18.43 Caso se utilizem sistemas abertos, a purificação deve ser efectuada em condições ambientais apropriadas para preservar a qualidade do produto.

18.44 Podem ser apropriados controlos adicionais, como o emprego de resinas cromatográficas dedicadas ou testes adicionais, se o equipamento se destinar a múltiplos produtos.

18.5 Passos de Remoção/Inactivação Viral

18.50 Para informação mais específica, ver a Guideline ICH Q5A *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

18.51 Os passos de remoção e inactivação virais são críticos em determinados processos, devendo ser executados de acordo com os parâmetros preestabelecidos.

18.52 Devem ser tomadas precauções apropriadas para prevenir a contaminação viral potencial desde a fase pré-viral até a fase de remoção/inactivação pós-viral. O processamento aberto deve portanto ser efectuado em áreas separadas de outras actividades de processamento e dispor de unidades de tratamento do ar separadas.

18.53 Normalmente, não se utiliza o mesmo equipamento para diferentes passos de purificação. Contudo, se isso acontecer, o equipamento deve ser convenientemente limpo e desinfectado antes da reutilização. Devem ser tomadas precauções apropriadas para prevenir a transferência viral potencial (ex. através de equipamento ou ambiente) de passos anteriores.

19 APIs para Utilização em Ensaios Clínicos

19.1 Generalidades

19.10 Nem todos os controlos referidos nas secções anteriores do presente Manual são apropriados para o fabrico de novos APIs para uso investigacional durante o seu desenvolvimento. A Secção 19 apresenta orientações específicas para estes casos.

19.11 Os controlos usados no fabrico de APIs para utilização em ensaios clínicos devem ser compatíveis com a fase de desenvolvimento do fármaco que inclui o API. O processo e procedimentos de ensaio devem ser flexíveis para permitir alterações, à medida que o conhecimento do processo aumenta e os ensaios clínicos de um fármaco avançam das fases pré-clínicas para clínicas. Quando o desenvolvimento atinge a fase de produção de APIs para utilização em fármacos destinados a ensaios clínicos, os fabricantes devem assegurar que os APIs são produzidos em instalações adequadas, com procedimentos de produção e controlo apropriado para garantir a qualidade dos mesmos.

19.2 Qualidade

19.20 Devem ser aplicados conceitos de BPF apropriados na produção de APIs para utilização em ensaios clínicos, com um mecanismo adequado de aprovação de cada lote

19.21 Devem ser criadas unidade(s) da qualidade independentes da produção para aprovação ou rejeição de cada lote de API para utilização em ensaios clínicos.

19.22 Algumas das funções de teste correntemente desempenhadas pel(s) unidade(s) da qualidade podem ser executadas por outras unidades organizacionais.

19.23 As medidas de qualidade devem incluir um sistema de teste de matérias-primas, materiais, intermediários e APIs.

19.24 Devem ser avaliados problemas de processamento e qualidade.

19.25 A rotulagem de APIs destinados a utilização em ensaios clínicos deve ser adequadamente controlada e identificar o material como sendo de uso investigacional.

19.3 Equipamento e Instalações

19.30 Durante todas as fases de desenvolvimento clínico, incluindo o uso de instalações ou laboratórios em pequena escala para o fabrico de lotes de APIs para utilização em ensaios clínicos, devem estar implementados procedimentos para assegurar a calibração, limpeza e adequação do equipamento ao fim a que se destina.

19.31 Os procedimentos para uso das instalações devem assegurar a manipulação dos materiais de modo a minimizar o risco de contaminação e contaminação cruzada.

19.4 Controlo de Matérias-Primas

19.40 As matérias-primas empregues na produção de APIs para utilização em ensaios clínicos devem ser avaliadas através de testes ou recebidas com uma análise do fornecedor e submetidas a ensaios de identidade. Quando um material é considerado perigoso, a análise do fornecedor deve ser suficiente.

19.41 Em alguns casos, a adequação de uma matéria-prima pode ser determinada antes da utilização com base em reacções em pequena escala (i.e., testes de utilização) e não apenas em ensaios analíticos.

19.5 Produção

19.50 A produção de APIs para utilização em ensaios clínicos deve ser documentada em registos laboratoriais, registos de lotes ou outros meios apropriados. Estes documentos devem incluir informação sobre o uso de materiais de produção, equipamento, processamento e observações científicas.

19.51 Os rendimentos previstos podem ser mais variáveis e menos definidos do que os utilizados em processos comerciais. Não está prevista a investigação das variações de rendimentos.

19.6 Validação

19.60 Em geral, a validação dos processos de produção de APIs para utilização em ensaios clínicos não é apropriada quando é produzido um único lote do API ou as alterações do processo durante o desenvolvimento do API tornam a replicação do lote difícil ou inexacta. A associação de controlos, calibração e, se apropriado, qualificação do equipamento garante a qualidade do API durante esta fase de desenvolvimento.

19.61 A validação do processo deve ser efectuada em conformidade com a Secção 12 relativamente à produção de lotes para utilização comercial, mesmo quando estes são produzidos à escala piloto ou em pequena escala.

19.7 Alterações

19.70 São previsíveis alterações durante o desenvolvimento, com o aprofundar dos conhecimentos e o aumento da produção. Todas as alterações da produção, especificações ou procedimentos de ensaio devem ser apropriadamente registadas.

19.8 Controlos Laboratoriais

19.80 Embora os métodos analíticos realizados para avaliar um lote de API para ensaios clínicos possam não ter sido ainda validados, devem ser cientificamente robustos.

19.81 Deve encontrar-se implementado um sistema para conservar amostras de reserva de todos os lotes. Este sistema deve assegurar a conservação de uma quantidade suficiente de cada amostra de reserva durante um período de tempo apropriado após a aprovação, conclusão ou desistência de um pedido.

19.82 As datas de validade e reanálise definidas na Secção 11.6 são aplicáveis aos APIs existentes utilizados em ensaios clínicos. Esta Secção não é geralmente aplicável a novos APIs, nas fases iniciais dos ensaios clínicos.

19.9 Documentação

19.90 Deve encontrar-se implementado um sistema para assegurar que a informação obtida durante o desenvolvimento e fabrico de APIs para utilização em ensaios clínicos está documentada e disponível.

19.91 O desenvolvimento e implementação dos métodos analíticos usados para apoiar a libertação de um lote de API para utilização em ensaios clínicos devem ser correctamente documentados.

19.92 Deve ser utilizado um sistema para conservar os registos de produção e controlo e a documentação. Este sistema deve assegurar a conservação dos registos e documentos durante um período de tempo apropriado após a aprovação, conclusão ou desistência de um pedido.

20 Glossário

Critérios de aceitação

Limites numéricos, intervalos ou outras medidas apropriadas para aceitação de resultados de testes

Ingrediente Farmacêutico Activo (API) ou (*Substância Activa*)

Qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a utilização no fabrico de um produto (medicamento) e que, quando utilizada na produção de um medicamento se torna num princípio activo do mesmo. Tais substâncias visam conferir actividade farmacológica ou outro efeito directo no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças ou ainda afectar a estrutura e o funcionamento do organismo.

Material de Base utilizado com Substância Activa

Matéria-prima, intermediário ou substância activa utilizados na produção de um API e incorporados como fragmento estrutural significativo na estrutura do API. O material de base pode ser um artigo comercializado, um material adquirido a um ou vários fornecedores, ao abrigo de um acordo ou contrato comerciais, ou produzido internamente. Em geral, os materiais de base possuem propriedades e estruturas químicas definidas.

Lote

Uma quantidade específica de material produzido num processo ou série de processos, sendo expectável ser homogéneo, dentro de limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fracção definida a produção. O tamanho do lote pode ser definido por uma quantidade fixa ou pelo volume produzido num intervalo d tempo estipulado.

Número de Lote

Uma combinação única de números, letras e/ou símbolos que identifica um lote e a partir da qual pode ser estabelecido o historial da produção e distribuição.

Carga Biológica

O nível e tipo (ex. objectável ou não) de microrganismos que podem existir em matérias-primas, materiais de base, intermediários ou APIs. A carga biológica não deve ser considerada como contaminação, salvo se os níveis tiverem sido excedidos ou forem detectados microrganismos objectáveis.

Calibração

Demonstração de que um determinado instrumento ou dispositivo produz resultados dentro de limites específicos por comparação com os produzidos por um padrão de referência ou rastreável num intervalo apropriado de medições.

Sistema Informático

Grupo de componentes de hardware e software associado, concebidos e montados para executar uma função ou grupo de funções específicos.

Sistema Computorizado

Processo ou operação integrados num sistema informático.

Contaminação

Introdução indesejada de impurezas de natureza química ou microbiológica ou de natureza estranha em matérias-primas, intermediários ou APIs durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenagem ou transporte.

Fabricante Contratado

Fabricante que executa uma parte do fabrico em nome do fabricante original.

Crítico/a

Descreve um passo ou condições de um processo, requisito de análise ou outro factor ou parâmetro relevantes que devem ser controlados mediante critérios preestabelecidos, a fim de garantir que o API está de acordo com as especificações

Contaminação cruzada

Contaminação de um material ou produto com outro material ou produto.

Desvio

Desvio a uma instrução aprovada ou norma estabelecida.

Fármaco (Medicamento)

Forma farmacêutica na embalagem primária final destinada a comercialização. (Referência Q1A).

Substância Activa

Ver Princípio Farmacêutico Activo

Data de Validade

Data indicada no recipiente/rótulos de API indicando o tempo durante o qual é expectável que o mesmo esteja de acordo com as especificações de final de prazo de validade, se armazenado em condições definidas e após a qual não deve ser utilizado

Impureza

Qualquer componente presente no intermediário ou API distinto da entidade pretendida.

Perfil de Impurezas

Descrição das impurezas identificadas e não identificadas presentes num API.

Controlo em Processo (ou Controlo de Processo)

Verificações efectuadas durante a produção, a fim de controlar e, se necessário, ajustar o processo e/ou assegurar que o intermediário ou o API correspondem às respectivas especificações.

Intermediário (ou Produto intermediário)

Material produzido durante fases de processamento de um API que é submetido a alterações moleculares ou purificação antes de ser transformado em substância activa. Os intermediários podem ser ou não isolados. (Nota: o presente Manual apenas contempla os intermediários produzidos após a fase definida pela empresa como sendo aquela em que tem início a produção do API.)

Fabrico

Todas as operações de recepção de materiais, produção, embalagem, reembalagem, rotulagem, re-rotulagem, controlo de qualidade, libertação, armazenagem e distribuição de APIs e respectivos controlos

Material

Termo genérico utilizado para indicar matérias-primas (materiais de base, reagentes, solventes), auxiliares de processo, intermediários, APIs e materiais de embalagem e rotulagem.

Líquido mãe

Líquido residual que permanece após o processo de cristalização ou isolamento. Um líquido mãe pode conter materiais que não sofreram reacção, intermediários, níveis do API e/ou impurezas. Pode ser utilizado para mais processamento.

Material de Embalagem

Qualquer material destinado a proteger um intermediário ou API durante a armazenagem e transporte

Procedimento

Descrição documentada das operações a realizar, precauções a adoptar e medidas a aplicar, directa ou indirectamente relacionadas com o fabrico de um intermediário ou API.

Auxiliares de Processo

Materiais, excluindo solventes, utilizados como auxiliares no fabrico de um produto intermediário ou AIP mas que não participam numa reacção química ou biológica (ex. agente de filtração, carbono activado, etc.).

Controlo de Processo

Ver Controlo em Processo

Produção

Todas as operações envolvidas na preparação de um API, desde a recepção de materiais até ao processamento e embalagem do API.

Qualificação

Operação destinada a demonstrar que o equipamento ou sistemas de suporte estão devidamente instalados, funcionam correctamente e conduzem, de facto, aos resultados esperados. A qualificação faz parte da validação mas os passos de qualificação individuais não constituem, por si só, uma validação de um processo.

Garantia de Qualidade (GQ)

Conjunto das medidas implementadas para assegurar que todos os AIPs têm a qualidade requerida para o fim a que se destinam e que os sistemas de qualidade são mantidos.

Controlo de Qualidade (CQ)

Verificação ou teste de que as especificações são cumpridas.

Unidade(s) da Qualidade

Unidade organizacional independente da produção, com as responsabilidades da Garantia e Controlo de Qualidade. Pode assumir a forma de unidades de GQ e CQ distintas, de indivíduo ou grupo, em função das dimensões e estrutura da organização.

Quarentena

O estado dos materiais isolados fisicamente ou por outros meios adequados, enquanto aguardam a sua aprovação ou rejeição

Matéria-prima

Termo genérico usado para indicar materiais de base, reagentes e solventes destinados a utilização na produção de produtos intermediários ou APIs.

Padrão de Referência, Primário

Substância que demonstrou, através de uma extensa bateria de testes analíticos, ser material autêntico de elevada pureza. Este padrão pode ser: (1) obtido de uma origem oficialmente reconhecida, (2) preparado por síntese independente, (3) obtido de material de produção existente de elevada pureza ou (4) preparado por purificação adicional de material de produção existente.

Padrão de Referência, Secundário

Substância de qualidade e pureza comprovadas, demonstradas por comparação com um padrão de referência primário, utilizada como padrão de referência para análise laboratorial de rotina.

Reprocessamento

Reintrodução no processo de um intermediário ou API, incluindo um que não satisfaça os padrões ou especificações, e repetição de um passo de cristalização ou outros passos de manipulação química ou física apropriados (ex. destilação, filtração, cromatografia, trituração) que fazem parte do processo de fabrico estabelecido. A continuação de um passo do processo, depois de um teste de controlo em processo ter demonstrado que o mesmo está incompleto, é considerada como parte do processo normal e não como reprocessamento

Data de reanálise

Data em que um material deve ser reanalisado para garantir que a sua utilização é ainda adequada

Reformulação

Submissão de um intermediário ou AIP não conforme com os padrões ou especificações a um ou vários passos de processamento diferentes do processo de fabrico estabelecido, com vista à obtenção de um intermediário ou AIP de qualidade aceitável (ex. recristalização com um solvente diferente)

Assinatura (assinado)

Ver definição de assinado.

Assinado (assinatura)

Registo do individuo que realizou uma acção ou revisão específicas. Pode consistir em iniciais, assinatura manuscrita completa, carimbo pessoal, ou assinatura electrónica autenticada e segura.

Solvente

Líquido inorgânico ou orgânico utilizado como veículo para a preparação de soluções ou suspensões no fabrico de um produto intermediário ou API.

Especificação

Lista de testes, referências a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados que constituem limites numéricos, intervalos ou outros critérios para o teste descrito. Estabelece o conjunto de critérios a que o material deve corresponder para ser considerado aceitável para o fim a que se destina. “Conformidade com uma especificação” significa que o material, testado em conformidade com os procedimentos analíticos referidos, está conforme os critérios de aceitação indicados.

Validação

Programa documentado que proporciona um elevado grau de certeza de que um processo, método ou sistema específicos produzem consistentemente um resultado que preenche os critérios de aceitação preestabelecidos.

Protocolo de Validação

Plano escrito estabelecendo a forma como a validação será conduzida e definindo critérios de aceitação. Por exemplo, o protocolo de um processo de fabrico identifica equipamento de processamento, parâmetros/intervalos de operação críticos, características de produtos, amostragem, dados de testes a recolher, número de ciclos de validação e resultados de testes aceitáveis.

Rendimento, Previsto

Quantidade de material ou percentagem do rendimento teórico previsto em qualquer fase apropriada da produção, com base em dados laboratoriais, à escala piloto ou de fabrico anteriores.

Rendimento, Teórico

Quantidade que seria produzida em qualquer fase apropriada da produção, com base na quantidade de material a utilizar, na ausência de qualquer perda ou erro na produção real.